



MaaT Pharma fait le point sur son état d'avancement et annonce les étapes clés attendues pour 2023

Lyon, France, 24 janvier 2023 – 18h00 CET – MaaT Pharma (EURONEXT : MAAT - la « Société »), société française de biotechnologie au stade clinique, pionnière du développement de Microbiome Ecosystem Therapies™ (MET)¹ dédiées à l'amélioration de la survie des patients atteints de cancers, fait le point sur son développement et souligne les progrès, les ajustements en termes de développement clinique ainsi que les étapes de développement clés de la Société prévues pour 2023.

« MaaT Pharma a franchi des étapes cliniques importantes au cours de l'année 2022 et notamment dans le développement de son portefeuille de produits avec le lancement de deux essais cliniques pour son candidat-médicament le plus avancé, MaaT013 en onco-hématologie (Phase 3) et en immuno-oncologie (Phase 2a). L'année 2022 a représenté un tournant pour l'industrie mondiale du microbiote avec les premières approbations réglementaires obtenues de la FDA aux États-Unis et de la TGA en Australie pour des médicaments issus du microbiote, » a déclaré Hervé Affagard, directeur général et cofondateur de MaaT Pharma. « Malgré des conditions de marché difficiles, nous continuons à faire progresser notre science et notre technologie pionnières. Nous restons fortement impliqués auprès des patients atteints de maladies graves afin de leur proposer de nouvelles options thérapeutiques mais également auprès de nos actionnaires en continuant à créer de la valeur. 2023 sera une année avec des points d'inflexion stratégiques nous demandant d'agir de manière décisive pour atteindre nos objectifs. Nous remercions nos investisseurs pour leur soutien tout au long de cette année et leur confiance dans notre capacité à poursuivre le développement de l'entreprise. »

Développement clinique

Hémato-oncologie

MaaT013, Microbiome Ecosystem Therapy (MET) standardisée et composée d'une combinaison de microbiotes natifs issus de donneurs sains, destinée à une utilisation en urgence, en milieu hospitalier (administration par lavement)

MaaT013 pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGVH) : MaaT013 a reçu la désignation de médicament orphelin par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) :

¹ Microbiome Ecosystem Therapy™: Microbiothérapie à Ecosystème Complet

- MaaT013 est actuellement évalué en Europe dans un [essai pivotale de Phase 3 en cours, multicentrique à l'international, ouvert et à bras unique](#) (ARES) chez 75 patients atteints d'aGvH gastro-intestinale résistante ou réfractaires aux stéroïdes. La Société a reçu les autorisations réglementaires complètes en Autriche, Belgique, France, Allemagne, Italie et Espagne, un nombre de pays plus élevé que prévu initialement. Une revue de la sécurité et des données sera menée par un Comité indépendant de surveillance et de sécurité (DSMB), après le recrutement de la moitié des patients. Cette revue est attendue au cours du premier semestre 2023 et Société prévoit de communiquer après la recommandation du DSMB.
- L'initiation d'essais cliniques pour MaaT013 aux États-Unis (U.S.) dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique ou *Investigational New Drug (IND)*, dépendra des échanges en cours avec la FDA en réponse à la [lettre de maintien de la suspension clinique reçue au mois d'août 2022](#). La communication la plus récente de la FDA reçue par la Société indique que la réponse complète fournie par MaaT Pharma à la lettre datée du mois d'août 2022, était toujours en cours d'examen. Une réponse pourrait être reçue au début de l'année 2023 et la Société informera les investisseurs en conséquence. La Société a pris note que le département *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)* de la FDA, qui gère actuellement tous les dossiers portant sur les candidats-médicaments issus du microbiote, continue de donner la priorité aux dossiers permettant de faire avancer la réponse de la nation à l'urgence de santé publique du COVID-19, ce qui engendre des retards supplémentaires de traitements des dossiers. Cependant, la Société poursuit son travail afin d'obtenir une approbation réglementaire pour MaaT013 aux États-Unis et proposer ainsi une option thérapeutique pour les patients dans le pays.
- MaaT013 a déjà été évalué avec succès dans un essai clinique de Phase 2 (HERACLES) chez des patients atteints d'aGvH gastro-intestinale (GI) de grade III-IV résistante aux stéroïdes. MaaT013 est également administré dans le cadre du programme d'accès compassionnel (« Early Access Program » - EAP) en cours en France chez des patients atteints d'aGvH GI de grade II-IV non-répondeurs aux précédentes lignes de traitements. [Des résultats prometteurs ont été partagés à la conférence annuelle 2022 de l'American Society of Hematology \(ASH\) lors d'une présentation orale](#) et sous la forme [d'un poster lors de l'édition 2022 de l'International Human Microbiome Consortium \(IHMC\)](#). Ces données prometteuses démontrent que le produit microbiote, issu d'une combinaison de microbiotes de plusieurs donneurs sains, est bien toléré et présente un profil satisfaisant de sécurité au sein d'une population fragile de patients. L'efficacité de MaaT013 est corrélée à l'implantation d'espèces microbiennes dans l'intestin issues du produit et la réponse clinique à MaaT013 se traduit par une augmentation de la survie globale pour les patients atteints d'aGvH.

MaaT033, MET standardisée, issue de donneurs sains, à haute richesse et haute diversité microbienne, sous forme de gélule pour une administration orale, est actuellement développé comme traitement adjuvant et de maintenance pour améliorer la survie globale des patients ayant reçu une HSCT²

² HSCT = greffe de cellules souches hématopoïétiques

MaaT033 pour l'amélioration de la survie des patients atteints d'hémopathies malignes recevant une allo-HSCT

- Sur la base des [résultats prometteurs et des enseignements tirés de l'essai de phase 1b, présentés lors de l'édition 2022 du congrès annuel de l'ASH](#), ainsi que par l'examen approfondi du protocole de l'EMA (« Protocole Assistance ») et des discussions avec des partenaires potentiels présentant un intérêt pour un accord de licence ou de commercialisation pour MaaT033 dans cette aire thérapeutique, la Société a optimisé et ajusté le protocole pour l'essai de Phase 2b évaluant MaaT033 (PHOEBUS). Dans ce contexte et au regard de l'importance stratégique que revêt cet essai, la Société a décidé de se repositionner comme promoteur de l'étude pour toute l'Europe. Lors de l'introduction en Bourse, il avait été annoncé que l'AP-HP³ serait le promoteur de l'étude en France, dans le cadre d'un essai promu par l'investigateur (*Investigator Sponsored Trial*). L'étude devrait commencer au cours du deuxième trimestre 2023, et serait menée en Europe conformément aux recommandations de l'EMA. Ainsi, le nombre de patients recrutés devrait passer de 341 à 387 et le nombre de sites devrait être porté de 20 à 56, permettant de réduire la période de recrutement de 36 à 24 mois.
- Le critère principal de l'étude portera sur l'évaluation de l'efficacité de MaaT033 à améliorer la survie globale à 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires devraient inclure la sécurité et la tolérance avant et après l'allo-HSCT mais également l'évaluation de l'implantation d'espèces microbiennes bénéfiques issues de MaaT033 et son activité dans la prévention des complications de l'allo-HSCT (infections, GvH).
- Des étapes supplémentaires ont été incluses pendant la période de recrutement de 24 mois, telles que des analyses de sécurité intermédiaires incluant des règles d'interruption⁴ lorsque l'essai aura recruté et randomisé, respectivement, 60 puis 120 patients.
- Les délais estimés, y compris les résultats de survie globale (données attendues pour le premier semestre 2026), annoncés par MaaT Pharma lors de son introduction en Bourse, devraient être confirmés grâce aux ajustements effectués et mentionnés ci-dessus.
- En parallèle du lancement de l'essai en Europe, la Société prévoit d'initier les échanges sur ce programme avec la FDA à l'issue des discussions en cours avec l'Agence concernant sa technologie de « pooling ».

Immuno-oncologie - Programmes cliniques et non-cliniques

MaaT013 pour l'amélioration de la réponse des patients aux Inhibiteurs de points de Contrôle Immunitaires (ICI) – essai clinique preuve de concept de Phase 2a dont l'AP-HP est le promoteur

- L'étude clinique de Phase 2a randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, PICASSO (n=60) [initiée en avril 2022](#), évaluant l'effet de MaaT013 sur la réponse aux

³ AP-HP = Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

⁴ Une règle d'interruption (« stopping rules ») correspond à des points statistiques en termes de sécurité principalement utilisés pour déterminer si l'étude doit être mise en pause ou arrêtée.

traitements avec ICI (ipilimumab + nivolumab) chez des patients atteints de mélanome métastatique progressive comme prévu.

- L'AP-HP est le promoteur de l'étude et MaaT Pharma met à disposition ses candidats-médicaments et réalise également les analyses du microbiote des patients en utilisant sa plateforme propriétaire gutPrint®.
- Les principaux critères d'évaluation de l'étude, après 23 semaines de traitement, comprennent le profil de sécurité de MaaT013 et la meilleure réponse globale par comparaison au placebo en tant que traitement d'appoint à l'ipilimumab + nivolumab.
- La Société pourrait recevoir au cours du premier semestre 2023 les données en lien avec les biomarqueurs biologiques lorsque la moitié des patients aura été recrutée et que ces derniers auront été évalués 9 semaines après la randomisation.
- Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2024, comme prévu.

MaaT03x, MET de nouvelle génération, à haute richesse, co-cultivée, pour une administration orale, dédiée à améliorer la réponse aux ICI chez les patients avec des tumeurs solides - actuellement en phase de test préclinique

- MaaT03x étant destiné à des marchés à grande échelle, MaaT Pharma s'est concentré à renforcer son niveau de préparation et a ainsi décidé d'initier l'essai de Phase 1b en Europe et aux États-Unis au cours du premier semestre 2024, en comparaison du second semestre 2023 comme initialement annoncé. Cette modification reflète également les évolutions et ajustements effectués à la suite des premières autorisations réglementaires pour les médicaments à base de microbiote ainsi que le travail déployé par la Société pour le développement de ses produits natifs (MaaT013 & MaaT033) en Europe. MaaT Pharma consolide actuellement les données *in vivo/in vitro* et poursuit la caractérisation de son produit MaaT03x tout en avançant sur les aspects réglementaires. Les données précliniques devraient être partagées lors de conférences scientifiques en 2023.
- MaaT Pharma a initié des premières discussions en 2022 avec l'EMA, notamment une réunion avec l'[Innovation Task Force \(ITF\) de l'EMA](#), d'autres échanges devraient se poursuivre en 2023 en Europe. La Société prévoit également des premières interactions avec la FDA au cours du premier semestre 2023 pour présenter sa plateforme MaaT03x et a notamment déjà soumis une demande de réunion.
- Les produits de nouvelle génération développés par co-culture permettront à la Société de renforcer ses actifs de propriété intellectuelle (PI) en France et à l'international. A ce jour, la Société détient 14 familles de brevets.

Extension du portefeuille thérapeutique

Des études récentes ont souligné l'importance de l'axe microbiote-intestin-cerveau et le rôle joué par le microbiote intestinal dans les maladies neurologiques. Il a notamment été observé que les patients atteints de troubles neurodégénératifs présentent à la fois des symptômes gastro-intestinaux⁵ et au niveau du système nerveux central (SNC). Parallèlement, la recherche

⁵ Gebrayel et al, *J Transl Med*, 2022, Singh et al, *J Clin Invest*. 2021

scientifique met de plus en plus en exergue le rôle du microbiote intestinal, en établissant notamment un lien entre des altérations et des maladies telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA⁶). Le lien entre le microbiote intestinal et la SLA a été documenté, dans un premier temps, au travers de données précliniques, puis d'observations cliniques démontrant le rôle modificateur joué par le microbiote intestinal dans la maladie. À ce jour, il n'existe aucun traitement efficace contre la SLA, une maladie qui conduit au décès en moyenne dans les 3 à 5 ans après le diagnostic⁷. La SLA affecte les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière, entraînant une perte de contrôle musculaire. Depuis sa création, MaaT Pharma s'est engagée à rétablir la symbiose du microbiote dans les maladies graves avec des besoins médicaux non-satisfaits importants. De plus en plus d'études suggèrent que les patients atteints de SLA présentent une inflammation au niveau de l'intestin et des altérations de la composition des microbes intestinaux, avec des niveaux de bactéries bénéfiques réduits.

MaaT Pharma a ainsi décidé d'étendre sa recherche scientifique à la SLA, ce qui pourrait ouvrir la voie pour une approche dédiée pour plusieurs maladies neurodégénératives. La Société s'appuie sur le profil de sécurité élevé confirmé de ses produits MET natifs (MaaT033/MaaT013), mais également sur les modes d'actions inhérents aux produits, à savoir la modulation immunitaire/les propriétés anti-inflammatoires et leur rôle central pour maintenir l'homéostasie. Le nombre de cas de SLA devrait augmenter considérablement au cours des 25 prochaines années dans les pays en développement et pourrait atteindre un total de 60 000 patients aux États-Unis et en Europe d'ici 2040⁸. Chaque année, ce sont 5 000 nouveaux patients qui sont diagnostiqués aux États-Unis et en Europe et l'incidence de la SLA varie de 3 à 4 pour 100 000 personnes-années⁸.

S'appuyant sur 12 mois d'évaluation en termes de faisabilité réalisée par l'équipe « Discovery » de MaaT Pharma, la Société prévoit d'initier au premier semestre 2023 une étude pilote de Phase 1b dans la SLA évaluant MaaT033 pour ralentir la progression de la maladie. L'étude, développée en collaboration avec des experts du réseau SLA (FILSLAN et ACT4ALS-MND) et avec le soutien fort de l'association française de patients, *Tous en Selles contre la SLA*, recrutera jusqu'à 15 patients qui présentent un premier déficit moteur depuis au moins 6 mois et jusqu'à 24 mois au moment de l'inclusion dans l'essai. L'extension à une nouvelle indication renforce le fort potentiel de MaaT033 comme traitement adjuvant et de maintenance dans les maladies aiguës ou chroniques. Les résultats de l'essai pilote sont attendus au cours du premier semestre 2024.

Si ce premier essai est concluant, la Société pourrait étendre son développement à d'autres maladies chroniques/immuno-inflammatoires au fur et à mesure que MaaT Pharma recueille des données et renforce sa connaissance approfondie du mécanisme d'action. Le financement de l'essai est déjà assuré et le programme a été conçu pour minimiser le risque et ne pas impacter les programmes les plus avancés de la Société en oncologie. Les critères d'évaluation principaux sont la sécurité et la tolérance de doses multiples de MaaT033, mais également

⁶ Rowin et al, 2017 ; Nicholson et al, 2021 ; Blacher et al, 2019, Mazzini et al, 2020.

⁷ <https://tousensellescontrelasla.fr/la-sla-cest-quoi/>

⁸ Longinetti.et.al 2019, Arthur, K., Calvo, A., Price, T. et al., Centres américains de contrôle et de prévention des maladies - Registre national de la SLA 2016

l'évolution de la composition du microbiote intestinal et l'identification de biomarqueurs sensibles au traitement avant d'envisager une étude d'efficacité randomisée et contrôlée de plus grande envergure.

Capacités de production aux normes BPF

MaaT Pharma [poursuit actuellement la construction de sa future usine de production, en partenariat avec Skyepharma](#). L'usine de 1600m² permettra à la Société de répondre à ses besoins jusqu'à 2034 en termes d'essais cliniques et pour la phase de commercialisation de ses produits MET natifs (MaaT013 & MaaT033), mais également pour la R&D et la production des lots cliniques des produits co-cultivés, MaaT03x.

Le financement est assuré et l'installation est prévue pour le milieu de l'année 2023. Le partenariat a été conçu pour permettre à MaaT Pharma de conserver son expertise sur les processus de bioproduction et son agilité (maîtrise complète de l'ensemble de la chaîne de production), tout en s'appuyant sur l'expertise de Skyepharma dans la gestion d'une usine aux normes BPF. L'internalisation du processus de production représente un avantage concurrentiel important pour une Société en phase clinique avancée, notamment dans la préparation de la commercialisation et pour faciliter la mise en place possible de partenariats commerciaux. A ce jour, ce site de production entièrement dédié aux thérapies microbiennes à écosystème complet sera le premier en France et le plus grand en Europe. L'usine contribuera à renforcer les synergies potentielles dans le microbiote et contribuera à structurer la bioproduction pour les médicaments à base de microbiote. Cela permettra la mise en place d'une plateforme entièrement intégrée, possédant le potentiel de développer rapidement et efficacement des produits aux normes BPF à grande échelle.

Projets de financement et mise à jour de la trésorerie

Après un examen approfondi de ses programmes en cours, et plus précisément le décalage pour l'entrée en clinique de MaaT03x de 2023 à 2024, et des économies sur les dépenses discrétionnaires, la Société a optimisé et réorganisé ses priorités opérationnelles lui permettant ainsi de prolonger sa visibilité financière jusqu'à la fin du quatrième trimestre 2023, en comparaison d'une visibilité à la fin du troisième trimestre 2023 comme annoncé précédemment. Plusieurs options sont en cours d'évaluation par la Société afin de lui permettre de financer les opérations et de rapprocher ses produits en phase avancée vers le lancement commercial. L'accent est mis sur les financements dilutifs et non dilutifs, y compris les accords de partenariats. La Société est convaincue du soutien continu et de longue date de ses investisseurs historiques.

La Société a réalisé une mise à jour de sa présentation d'entreprise disponible en téléchargement ici : <https://www.maatpharma.com/fr/investisseurs/>

A propos de MaaT Pharma

MaaT Pharma est une société de biotechnologies au stade clinique qui a mis au point une approche complète pour restaurer la symbiose microbiote/hôte des patients atteints de cancers. Engagée dans le traitement des cancers et de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH), une complication grave survenant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, MaaT Pharma a lancé en mars 2022 en Europe un essai de clinique de Phase 3 chez des patients atteints de GvH aiguë, après avoir réalisé la preuve de concept de son approche dans un essai clinique de Phase 2. Sa puissante plateforme de découverte et d'analyse, gutPrint® soutient le développement de son portefeuille de produits et son extension à des indications plus larges, en aidant à déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques, à évaluer les médicaments candidats et à identifier des biomarqueurs pour la prise en charge de pathologies impliquant le microbiote. Les *Microbiome Ecosystem Therapies™* (Microbiothérapies à écosystème complet) sont toutes produites dans le cadre très standardisé d'une fabrication et de contrôles qualité cGMP, afin de garantir en toute sécurité l'accès à la diversité et à la richesse du microbiote, sous forme orale ou d'*enema*. MaaT Pharma bénéficie de l'engagement de scientifiques de renommée mondiale et de relations établies avec les instances réglementaires pour faire progresser l'intégration des thérapies à base de microbiote dans la pratique clinique.

MaaT Pharma est la première société développant des médicaments à base de microbiote cotée sur Euronext Paris (Code mnémorique : MAAT).



Données prospectives

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Toutes les déclarations autres que les énoncés de faits historiques inclus dans le présent communiqué de presse au sujet d'événements futurs sont sujettes à (i) des changements sans préavis et (ii) des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations peuvent comprendre, sans s'y limiter, tout énoncé précédé, suivi ou incluant des mots tels que « cibler », « croire », « s'attendre à », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « prévoir », « estimer », « planifier », « projeter », « vouloir », « pouvoir avoir », « susceptible de », « probable », « devoir », « prévisions » et d'autres mots et termes ayant un sens similaire ou la forme négative qui en découle. Les déclarations prospectives sont assujetties à des risques et à des incertitudes inhérentes indépendants de la volonté de la Société qui pourraient conduire à ce que les résultats ou les performances réels de la Société diffèrent considérablement des résultats ou des performances attendus exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives.

Contacts

MaaT Pharma – Relations investisseurs

Hervé AFFAGARD, Co-fondateur
et Directeur Général
Siân CROUZET, Directeur Administratif et
financier
+33 4 28 29 14 00
invest@maat-pharma.com

MaaT Pharma – Relations médias

Pauline RICHAUD
Senior PR & Corporate
Communications Manager
+33 6 14 06 45 92
media@maat-pharma.com

Trophic Communications Communication corporate et médicale

Jacob VERGHESE ou
Gretchen SCHWEITZER
+49 151 7441 6179
maat@trophic.eu