



Transcription du webcast du 13 décembre 2021 – 18h CET

Participants

Hervé Affagard, *Directeur général et co-fondateur de MaaT Pharma*

Professor Mohamad Mohty, *Professeur - Sorbonne Université
Chef du service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire - Hôpital Saint-Antoine (AP-HP)*

John Weinberg, MD, *Directeur medical de MaaT Pharma*

Hervé Affagard

Slide 1 – 2 - 3

Bonjour à toutes et tous, je suis Hervé Affagard, directeur général et co-fondateur de MaaT Pharma. Je suis très heureux de vous accueillir aujourd'hui pour ce webcast.

Je serai accompagné de notre Directeur médical, le Dr John Weinberg et je serai accompagné du Professeur Mohamad Mohty qui est spécialiste des maladies hématologiques, des cancers hématologiques et qui est responsable du service d'hématologie et de thérapie cellulaire à l'hôpital Saint Antoine à Paris.

Le webcast sera donné en français, sous-titré en anglais. Je rappelle que les discussions d'aujourd'hui contiennent des déclarations prospectives qui sont sujettes à de nombreux risques et incertitudes.

La présentation durera au total 30 minutes et sera décomposée en 3 grandes parties. Pour la première partie, je vous rappellerai ce qu'est la plateforme MET et comment cela nous permet de générer des candidats-médicaments en oncologie. La deuxième partie se concentrera sur la présentation des résultats qui ont été fait à l'ASH et cette présentation sera donnée par le Professeur Mohamad Mohty. Enfin, pour la troisième section, je reviendrai sur les développements récents de la société ce qui sera l'occasion pour moi de faire un point d'étape et d'avancement de la société.

Enfin, nous consacrerons environ une dizaine de minutes à une session de Q&A qui seront faits en anglais et en français et nous vous répondrons dans la langue appropriée en fonction de la langue dans laquelle vous aurez posé la question.

Les présentations du webcast, qu'elles soient en anglais ou en français seront disponibles et téléchargeables sur notre site web.

Slide 4 & 5 – Les Microbiome Ecosystem Thérapies en Oncologie

Sans attendre, je commence par la présentation de notre plateforme MET.

Donc comme je l'indiquais tout à l'heure, notre plateforme MET est celle qui nous permet de générer des candidats-médicaments pour moduler le système immunitaire. Comme vous le savez probablement, 80% des cellules du système immunitaire résident dans notre intestin et il y a une sorte de partenariat entre le microbiote intestinal, c'est-à-dire qu'il y a une reconnaissance permanente entre le système immunitaire qui fait partie de l'hôte et notre monde microbien qui est le microbiote intestinal.

Bien souvent, les patients traités pour un cancer vont montrer une altération très sévère de leur microbiote intestinal, ce qui va s'illustrer par une perte de richesse et une perte de diversité et de ce fait, le système immunitaire n'aura plus sa contrepartie. Si nous prenons l'exemple d'une partie de tennis et que l'on joue sur un mur de rebond, à un moment donné, le mur de rebond n'est plus là et il se passe tout un tas de phénomène du côté du système immunitaire qui se traduit par une hyper-inflammation qui est complètement délétère pour le patient, qui peut se traduire aussi par un dérèglement du système immunitaire et qui va rendre dans ce contexte-là, inefficace certains traitements anticancers et notamment les immunothérapies.

Donc c'est exactement ce que l'on va adresser chez MaaT Pharma, c'est de restaurer ce microbiote intestinal, avec une fonction en particulier qui est très importante, c'est la notion de diversité ou de richesse.

Slide 6 – Diversity Matters !

La diversité, pour vous donner une illustration, chaque individu a environ 250 espèces bactériennes au sein de son microbiote intestinal et chaque espèce bactérienne est constituée d'un certain nombre d'individus. Cette diversité est très importante et est en général un témoin de ce qui va se passer pour le patient au cours de son cancer.

On voit ici, par exemple pour des patients qui reçoivent une transplantation de cellules souches, représenté par les 2 graphiques sur votre gauche que plus la diversité est importante et meilleure sera la survie.

Si on compare la courbe rouge et la courbe noire représentée par les patients avec une haute diversité, on multiplie presque par 2 la survie des patients grâce à une haute diversité. Le graphique d'à côté dit essentiellement la même chose.

Du côté des cancers solides, on voit également que plus la diversité ou la richesse est importante, meilleure sera la réponse aux immunothérapies et donc la réduction de la taille de la tumeur.

Ce concept de richesse est donc extrêmement important et nos médicaments vont permettre de corriger ce problème de perte d'altération de la richesse du microbiote intestinal et donc de la perte des fonctions du microbiote intestinal, les fonctions protectrices de l'individu.

Slide 7 – Une plateforme de pointe permettant de générer une gamme de produits diversifiée

Pour ce faire, nous avons développé plusieurs gammes de produits grâce à nos 2 piliers de notre plateforme MET, la plateforme gutPrint® qui est une plateforme d'intelligence artificielle et notre plateforme qui répond aux normes dites GMP (Good Manufacturing Practices) qui permet de développer ces biomédicaments.

La première gamme de produits sont ce que l'on appelle les produits natifs. L'autre gamme sont les produits co-fermentés. On appelle les produits natifs ainsi car ils viennent de donneurs. Nous récupérons par la suite un microbiote fécal dans le but de construire un médicament biologique. Les 2 produits MaaT013 et MaaT033 ont en commun le fait de pouvoir restaurer une très forte diversité dans un temps très court et en particulier MaT013 qui est un Enema, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une administration rectale d'un sac de 150mL, c'est une solution liquide avec un produit d'une très forte densité.

Ce que l'on veut sur ces applications avec MaaT013, c'est de résoudre ces problèmes de perte de fonction du microbiote le plus vite possible. La population que l'on vise avec MaaT013 par exemple est un patient avec une survie à 2 mois de 22% pour lequel on a besoin d'intervenir très rapidement.

Avec MaaT033, on est sur une présentation de type capsule comme n'importe quel médicament mais pour lequel nous avons plus de temps. On pense, d'après les données que nous avons que 7 jours de traitement avec MaaT033 sont à peu près équivalent à 1 administration de MaaT013, ce qui permet de traiter une autre population. Typiquement, nous allons administrer MaaT033 à tous les patients recevant une transplantation de cellules souches.

Le produit fermenté, quant à lui, est un principe un peu différent. On continue à capitaliser sur le principe de la restauration de la richesse, mais dans ce cas, nous allons concevoir un microbiote dédié pour rendre répondeur des patients aux immunothérapies. Encore une fois, on définit la composition grâce à notre plateforme d'intelligence artificielle gutPrint® mais cette fois-ci nous n'allons plus chercher vers des donneurs mais sur des banques d'écosystème qu'on a construit chez MaaT Pharma depuis plusieurs années afin de construire ces produits à l'aide de ces fermenteurs.

Donc voilà notre gamme de produits. Pour revenir sur le produit MaaT013, qui va faire l'objet de la présentation dans la section suivante, c'est notre produit le plus avancé, nous avons terminé notre phase II et nous rentrons actuellement en phase III et comme vous allez le voir, nous avons des résultats extrêmement prometteurs et je laisse maintenant la main au Professeur Mohty pour présenter ces résultats immédiatement. Merci.

Professor Mohamad Mohty

Slide 8 - MaaT013 pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

Merci beaucoup Hervé et c'est un grand plaisir d'être parmi vous de mon côté.

Je suis Mohamad Mohty, professeur d'hématologie clinique et chef du service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire à l'hôpital Saint Antoine et à l'Université Sorbonne à Paris et

je vais pendant quelques minutes vous parler de l'expérience clinique que nous avons eu avec MaaT013.

Slide 9 - Un besoin médical urgent dans la maladie du greffon contre l'hôte aigüe (aGvH).

Mais avant, je voudrais positionner le problème et montrer à quel point la réaction du greffon contre l'hôte, l'aGvH, est un besoin médical urgent aujourd'hui, et pour lequel nous n'avons pas de ressources thérapeutiques efficaces pour tirer d'affaire les malades.

L'aGvH c'est quoi ? Nous avons des patients qui sont atteints de cancer de la moelle osseuse, des maladies du sang, des maladies malignes qui sont les leucémies aigües, les lymphomes et les myélomes. Ces malades, au cours de leur parcours de traitement, vont avoir besoin par exemple, d'une allogreffe de cellules souches ou une allogreffe de moelle osseuse. Une des complications majeures de cette thérapeutique curative qui les guérit quand même, c'est cette réaction du greffon contre l'hôte GvH qui va atteindre différents organes notamment l'intestin. Or, c'est là où entre en jeu le microbiote et la notion de dysbiose. Aujourd'hui, nous avons beaucoup de données scientifiques, de recherche et de recul qui montre que chez ces malades, qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, il y a une perte de la diversité du microbiote, qu'on appelle la dysbiose et qui les prédispose aux infections, à de nombreuses complications dont effectivement, cette fameuse GvH aigüe dont le seul traitement validé aujourd'hui à grande échelle est la cortisone. Malheureusement, 50% de ces malades vont être résistants à la cortisone avec comme organe le plus sévèrement atteint et qui conditionne leur pronostic, à savoir l'intestin. Chez ces malades ayant une GvH résistante ou cortico-résistante, s'il n'y a pas de traitement curatif, la mortalité peut aller jusqu'à 90%.

Slide 10 - MaaT013 vise à restaurer l'interaction entre le microbiote et le système immunitaire pour traiter l'aGvH.

MaaT013, en tant que médicament, représente une option extrêmement attractive parce qu'il y a tout un rationnel des données scientifiques qui montre que grâce à sa très haute richesse et diversité [microbienne], notamment le Butycore, ce médicament, chez les malades allogreffés de cellules souches pour lesquels je vous montrerai les données de notre expérience, permet d'augmenter la diversité [du microbiote intestinal du patient], d'inhiber les bactéries pathogènes et [d'augmenter] la production des métabolites et favoriser le maintien ou la restauration de l'intégrité de la barrière intestinale. Cela est primordial pour prévenir les infections finalement, tout cela aboutit à une restauration de l'homéostasie immunitaire, entre autres, l'induction de cellules T régulatrices. La diversité va également favoriser les Butyrates, l'immuno-régulation et l'ensemble de cette homéostasie restaurée va permettre l'amélioration des symptômes de l'aGvH.

Slide 11 - Deux approches complémentaires générant des données pour MaaT013.

Ceci a pu être vérifié sur un plan clinique, c'est-à-dire sur les malades à travers 2 grandes séries :

D'abord nous avons mené une étude clinique de phase II, l'étude dite HERACLES mais aussi, aujourd'hui, nous avons une large cohorte de malades qui ont été traités dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel.

L'étude de phase II HERACLES prospective a inclus 24 malades, 4 pays, ne sont que des GvH aiguës sévères d'atteintes gastro-intestinale réfractaires aux stéroïdes et les malades ont reçu 3 doses de MaaT013 en monothérapie sur 2 semaines.

Il s'agit ici d'une deuxième ligne de traitement. Nous avons échoué une première ligne, nous donnons la deuxième ligne et le suivi s'est fait à 28 jours.

Dans le cadre du programme d'accès compassionnel, naturellement, il s'agit d'un accès beaucoup plus large avec 52 patients traités, toujours des GvH aiguës intestinales mais cette fois-ci, allant de grade II à IV. Celles-ci pouvaient être réfractaires ou encore dépendantes aux stéroïdes, c'est-à-dire chez des malades chez qui vous ne pouviez pas arrêter le traitement. C'est donc tout aussi mauvais je dirais que la cortico-résistance. Pareil, ils ont reçu 3 doses de médicament MaaT013 en monothérapie, mais là, nous avons un groupe de malades qui ont pu être traités jusqu'à 6 lignes de traitement, c'est pour vous dire leur niveau de sévérité. L'évaluation s'est faite à 28 jours et bien évidemment nous avons évalué la survie.

Slide 12 & 13 - HERACLES Etude de Phase 2

Là, sur cette diapo, je montre donc les résultats très prometteurs de l'étude HERACLES. Encore une fois, ce sont des malades qui ont une atteinte très sévère de grade III à IV, 24 malades, vous voyez 96% de grade III et 4% de grade IV et tout le monde est résistant aux corticoïdes. Qu'est-ce l'on observe ? La réponse intestinale au jour 28 a atteint 38%, c'est un chiffre très élégant et la meilleure réponse gastro-intestinale dans les 28 jours a dépassé les 50%, soit 54%. Je souligne les 21% de réponse complète où jusqu'à 38% en meilleure réponse parce que ces malades là, vous allez le voir, vont vraiment avoir un devenir important. Ce bénéfice est obtenu tout en ayant un meilleur profil de sécurité et de tolérance puisqu'il n'y a pas d'événements indésirables graves, qui ont pu compromettre le devenir des patients.

Nous avons véritablement la preuve du concept, que la diversité du microbiote des patients répondeurs augmente avec le traitement MaaT013 et ceci va améliorer leur survie.

Vous voyez sur les diagrammes de gauche, en haut en rouge, c'est la richesse, la composition du médicament. Puis nous comparons les malades répondeurs représentés par les cases en noires et les malades non répondeurs représentés par les cases en blancs. Si vous regardez à chaque temps d'analyse, ce qu'on appelle la visite 1, visite 2, visite 3, visite 4, on constate que les malades répondeurs en fait sont les malades qui ont bénéficié de MaaT013, qui ont vu leur microbiote s'enrichir au fur et à mesure et qui vous voyez, à partir de la visite 4, s'approchent du médicament qu'on leur a donné, de la richesse du médicament. Une très belle illustration très élégante de la preuve du concept et ceci va se traduire en un vrai bénéfice pour les malades. La survie des malades répondeurs à 6 mois est de 44% alors que les non répondeurs sont à 20% et ce qui est encore plus intéressant, c'est que cette survie se maintient à 12 mois, soit 44% versus à peine 13% pour les malades

non répondeurs et 13%, c'est malheureusement sur ce qu'on attend chez ces malades réfractaires en l'absence d'autres ressources thérapeutiques.

Slide 14 & 15 - Accès Compassionnel (EAP)

Ici, je vous montre les données de l'accès compassionnel qui confirme les données de l'étude HERACLES dans une population plus diverse mais aussi des malades parfois plus lourdement traités. Donc là nous sommes allés, comme je vous le disais tout à l'heure, de nombreuses lignes de traitement, une cohorte plus importante, 52 malades, 83% étaient résistants aux corticoïdes mais nous avons 94% de grade III donc vraiment là aussi une population très avancée et par définition, tous les malades ont une atteinte gastro-intestinale. Je souhaite souligner que 77% des malades ont reçu du ruxolitinib qui est aujourd'hui perçu comme je dirais le traitement de sauvetage le mieux disponible parmi les différentes options. Et là aussi, on constate que les taux de réponse sont encore meilleurs que ce que l'on voit dans l'étude HERACLES. Nous sommes à 58% de réponses positives au niveau intestinal au jour 28 et nous sommes à 67% quand on considère la meilleure réponse. 1/3 des malades vont atteindre une rémission, une réponse complète et tout cela avec un très bon profil de sécurité et de tolérance dans une population qui par définition, vous le devinez, est une population totalement fragile.

Quand vous regardez le taux de survie de tous les patients dans cette cohorte compassionnelle, comme je vous le disais, nous avons 38% à un an, 49% à 6 mois, très similaire à ce que l'on a dans l'étude de phase II HERACLES et c'est encore plus spectaculaire quand vous comparez les répondeurs versus les non répondeurs. Donc vraiment des données cohérentes, reproductibles entre l'étude de phase II HERACLES et le programme compassionnel.

Slide 16 - Prochaine étape : Etude Clinique de Phase 3 ARES.

Bien évidemment, nous n'allons pas nous arrêter là puisque qu'au regard de toutes ces données et de tous ces résultats extrêmement prometteurs qui amènent beaucoup d'espoir pour les malades, nous avons déjà prévu l'étude clinique de phase III dite ARES qui est comme je dirais la dernière étape dans la validation du bénéfice du médicament MaaT013 [dans cette indication].

L'idée est de positionner le médicament en 3e ligne car c'est ici qu'il y a un important besoin médical puisqu'il n'y a aucun produit approuvé aujourd'hui à part la cortisone et le ruxolitinib qui commence à faire son apparition. Nous prévoyons de traiter 75 malades qui ayant aussi des GvH aigues sévères. Le schéma de l'étude est présenté sur cette diapositive mais celui-ci est similaire à ce que l'on a fait auparavant et nous sommes extrêmement optimiste et attentif quant aux résultats qui vont arriver prochainement, dans les mois à venir.

Je vais m'arrêter là et je vais redonner la parole à Hervé Affagard. Merci beaucoup de votre attention.

Hervé Affagard

Merci beaucoup Professeur Mohty pour cette présentation. Comme indiqué en introduction, cette présentation aujourd'hui est aussi l'occasion de faire un point d'étape sur la société.

Slide 18 – Des jalons créateurs de valeur prévus dans les 12 mois à venir, dont l'entrée de MaaT013 en étude clinique de Phase III

Je commencerai évidemment par la partie clinique, où comme vous le verrez, les 12 prochains mois sont riches en jalons avec principalement l'entrée en phase III avec le produit MaaT013 en GvHD très prochainement et pour lequel nous avons déjà reçu les Autorisations réglementaires dans 2 pays majeurs en Europe et bien sûr, nous communiquerons, à l'inclusion du premier patient en ce qui concerne cette étude.

En parallèle de cela, nous poursuivons notre programme d'accès compassionnel. Je rappelle que cet accès compassionnel et notamment en France permet à la société d'être rémunérée en échange de l'envoi de ces produits aux médecins qui le demande.

En parallèle, nous travaillons avec les Autorités réglementaires américaines pour étendre cet essai ARES et, sous condition d'obtention des autorisations aux Etats-Unis [pour débiter l'essai], nous considérons le déploiement d'ARES au 2^e semestre 2022 pour ce qui est de la partie Etats-Unis.

Notre formulation suivante, la capsule MaaT033 qui s'adressera à tous les patients recevant une transplantation de cellules souches est actuellement en évaluation sur une phase Ib. Nous avons aujourd'hui terminé les recrutements de 4 cohortes sur 5 cohortes au total et nous attendons les résultats au 1^{er} semestre 2022. Nous sommes donc dans les temps sur ce programme et celui-ci est important puisqu'il nous permettra de choisir la dose optimale pour les patients, ce qui nous permettra par la suite de continuer sur une phase II / III à l'horizon du 2^e semestre 2022.

Enfin, du côté de l'immunothérapie, nous faisons notre premier pas grâce à un programme MaaT013 que l'on utilisera en combinaison des Immuno Checkpoints Inhibitors et cela fait l'objet d'une phase IIa qui est entrain de débiter en France puisque nous avons là aussi reçu les Autorisations de l'Agence Française du Médicament. Cela se fait en partenariat avec l'AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) qui est le sponsor de cet essai et MaaT Pharma fournit le produit et fournit également toutes les analyses du microbiote intestinal.

Donc cela est notre premier pas vers les tumeurs solides et l'accompagnement des immunothérapies.

Nous travaillons également avec MaaT3X, qui est la version fermentée de notre produit pour le futur et avec ce produit co-fermenté, nous envisageons de rentrer en clinique dès le 1^{er} semestre 2023. A ce titre, pour accélérer notre développement et le sécuriser également, avec MaaT3X, nous avons reçu également récemment un financement public important

puisque'il s'agit au total de 4,26M€ qui vont nous aider à structurer ce programme à la fois sur le plan de la génération des expériences pré-cliniques et de l'entrée en clinique.

Slide 19 – Des facteurs de différenciation décisifs dans le paysage concurrentiel du microbiote

Je rappelle nos facteurs de différenciation notamment par rapport à la concurrence.

MaaT Pharma est une société qui est spécialisée dans l'approche des écosystèmes complets, c'est-à-dire que nous allons restaurer, réinitialiser un microbiote complet. D'autres approches, qui sont celles d'un grand nombre de concurrents est de compléter le microbiote avec une espèce bactérienne manquante, avec quelques espèces bactériennes manquantes, on parle de cocktail dans ces cas-là. Nous notre approche est de réinitialiser complètement le microbiote intestinal, ce qui fait de nous un acteur assez unique puisque nous maîtrisons complètement cette science autour de l'écosystème complet.

D'autre part, nous avons un focus en oncologie qui est le même depuis la création de la société en décembre 2014 et donc nous avons un niveau de maturité puisque nous sommes une des sociétés la plus avancée dans le domaine de l'oncologie et du microbiote.

Enfin, du côté de la production, nous avons également des capacités d'industrialisation qui sont les nôtres depuis 2016. Nous sommes le premier site de bio production d'écosystème complet en Europe et nous avons développé un savoir-faire important dans ce domaine.

Nous avons établi une preuve du concept comme indiqué précédemment avec la phase II et les données de la phase II que nous avons présentées précédemment, donc nous avons déjà démontré que la modulation du microbiote intestinal permet de moduler l'activité du système immunitaire, ce qui est exactement ce que l'on souhaite faire avec nos produits MaaT013, MaaT033 et les autres produits qui suivent, MaaT3X.

Slide 20 – Q&A

Voilà, on en termine avec cette partie de la présentation. Je tiens à remercier le Professeur Mohty d'avoir accepté de nous accompagner pour cette présentation.