



Lettre aux Actionnaires 2019

Cher Actionnaire,

Alors que nous entamons cette nouvelle année, je tenais à vous remercier pour votre engagement à nos côtés depuis de longues années maintenant. Chez Celyad, nous nous préparons à une année 2019 pleine de promesses. Nous poursuivons notre quête de leadership dans le domaine de la thérapie cellulaire CAR-T, en nous focalisant sur le traitement des patients atteints d'un cancer avec un pronostic défavorable.

Nos perspectives pour l'année à venir ne sont possibles que grâce aux avancées dans nos programmes cliniques en 2018. J'aimerais également profiter de l'occasion pour vous faire part de ce que nous avons accompli au cours des douze derniers mois. Nous n'aurions pas pu le faire sans votre soutien.

1. Traiter plus de patients et entamer un essai clinique de phase 2 pour la leucémie myéloïde aiguë

Les programmes de thérapie CAR-T de Celyad se concentrent sur le traitement de patients qui sont en phase terminale du cancer. En 2018, nous avons traité plus de 30 patients dans le cadre de diverses études de phase 1 avec nos principaux candidats CAR-T : CYAD-01 et CYAD-101. Nous avons plus que doublé le nombre de patients traités par rapport à 2017. Cette accélération nous a permis de recueillir des données importantes dans nos programmes cliniques.

Grâce aux données encourageantes que nous avons communiquées jusqu'à présent sur notre essai clinique de phase 1, nous avons fait des pas décisifs qui nous approchent du lancement d'une étude de phase 2 pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire/récurrente durant le second semestre 2019 (voir encadré).

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) : un cancer du sang agressif avec un pronostic très défavorable

La LMA est un cancer des cellules myéloïdes (un type de cellules sanguines), situé principalement dans la moelle osseuse. Cette maladie progresse rapidement et est généralement mortelle en quelques semaines ou mois si elle n'est pas traitée¹. Après un traitement initial, La LMA est souvent associée à des taux élevés de rechute, en d'autres termes la maladie réapparaît rapidement. De plus, certains patients ne répondent pas au traitement initial et sont classés dans la catégorie des patients réfractaires.

Chez ceux-ci, on tente souvent des approches de thérapie de sauvetage, mais les taux de réussite restent très faibles.

Chaque année, la LMA tue environ 20.000 patients

- Chaque année, environ 40.000 patients aux Etats-Unis et en Europe sont diagnostiqués avec une LMA et environ 20.000 décès lui sont attribués. L'âge médian des patients atteints de LMA est de 68 ans.
- La seule approche parfois curative recommandée pour le traitement de la LMA est une greffe de moelle osseuse d'un donneur compatible. Tous les autres traitements retardent essentiellement la progression de la maladie.
- Les patients « aptes à la greffe » seront traités avec une combinaison agressive d'agents de chimiothérapie pour diminuer la proportion des cellules cancéreuses dans leur moelle en-dessous du seuil de 5 %, soit une réponse dite « complète ». Dès que les patients LMA atteignent ce statut, ils sont transplantés le plus rapidement possible.

1. <https://www.nhs.uk/conditions/acute-myeloid-leukaemia/>

2. CYAD-01 démontre une bonne tolérabilité et une efficacité initiale prometteuse en l'absence de pré-conditionnement

L'étude "autonome" de phase 1 THINK, évaluant CYAD-01 sans chimiothérapie de pré-conditionnement (voir encadré sur le pré-conditionnement), a montré à ce jour que cinq patients sur huit (62 %) avaient une activité antitumorale importante, dont trois patients ayant obtenu diverses formes de réponse complète. Le traitement continue de démontrer une bonne tolérabilité.

L'observation de l'activité clinique du CYAD-01 dans le contexte très difficile de la LMA réfractaire/récurrente et en l'absence de chimiothérapie de pré-conditionnement est donc prometteuse.

Le Dr Marco Davila, PhD, du Moffit Cancer Center (Floride, USA) a récemment souligné l'importance de ces résultats avec la déclaration suivante lors de la réunion annuelle de l'American Society of Hematology 2018 :

“ Un des arguments courant contre les réponses observées avec les thérapies CAR-T est qu'elles sont dues à la chimiothérapie de pré-conditionnement. Cependant, les réponses observées chez les patients traités par du CYAD-01 (sans chimiothérapie de pré-conditionnement) suggèrent fortement que ces réponses sont le résultat de l'administration de CYAD-01 seul. ”

Les résultats observés à ce jour dans l'essai THINK ne sont qu'un début car nous évaluons également CYAD-01 en association avec une chimiothérapie de pré-conditionnement dans l'essai DEPLETHINK. En octobre 2018, nous avons recruté le premier patient de DEPLETHINK, toujours chez des patients atteints de LMA récurrente/réfractaire, et nous devrions être en mesure de partager les résultats de cette étude en 2019. Nous nous attendons à ce qu'en présence de pré-conditionnement, l'activité de CYAD-01 soit supérieure à ce qui a été observé avec l'approche «sans pré-conditionnement».

Le pré-conditionnement, une étape nécessaire pour les thérapies CAR-T

La chimiothérapie de pré-conditionnement pour les thérapies CAR-T consiste en une chimiothérapie de faible intensité, généralement la cyclophosphamide et la fludarabine, visant à réduire le nombre de cellules cancéreuses et à préparer la moelle osseuse à recevoir la greffe de cellules CAR-T.

À ce jour, toutes les thérapies CAR-T approuvées ou en développement clinique utilisent le pré-conditionnement. Cependant, CYAD-01 a démontré une activité sans recourir à ce pré-conditionnement.

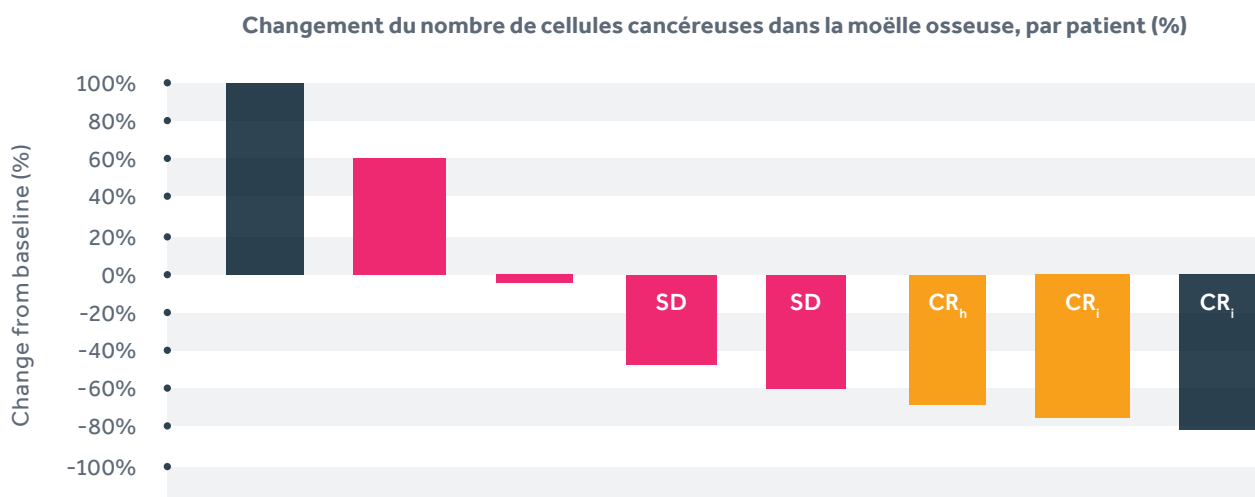
3. CYAD-01 est un produit candidat prometteur dans la catégorie des produits cellulaires CAR-T

Le Dr Davila a présenté les données lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology en décembre 2018. Au cours de sa présentation, il a déclaré:

“ Quand les thérapies cellulaires adoptives fonctionnent, ce n'est pas subtil. Le diagramme ci-dessous suggère fortement l'activité de CYAD-01. Tout produit CAR-T prometteur utilisé chez moins de dix patients devrait démontrer son efficacité clinique. Sur base du diagramme, le CYAD-01 appartient à la catégorie prometteuse des produits cellulaires CAR-T. “

Information de dernière minute :

Les données préliminaires pour les deux derniers patients recrutés et traités au niveau de dose 3 montrent qu'un patient atteint de MDS récidivante a démontré une **réponse complète**, tandis que le deuxième patient atteint de LMA r/r a connu une stabilisation de la maladie.



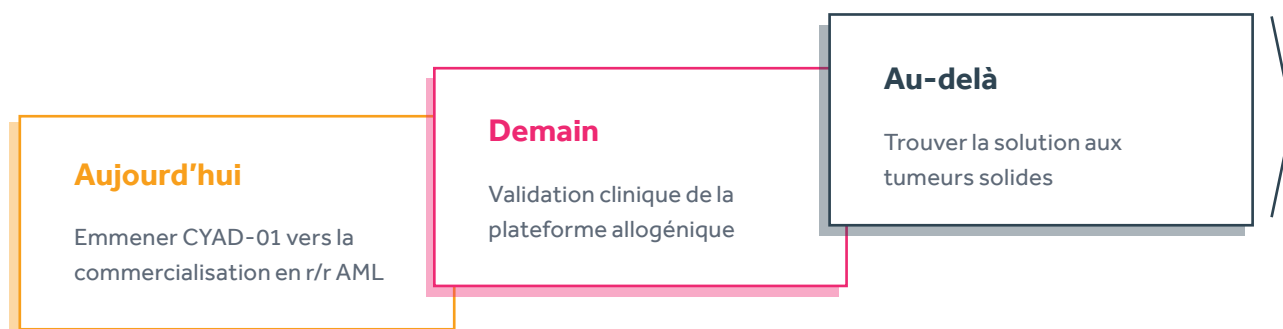
Le traitement des patients atteints de LMA avec CYAD-01 entraîne une diminution du nombre de cellules cancéreuses projetant CYAD-01 dans la catégorie des produits cellulaires CAR-T prometteurs.

CR_i = réponse complète avec récupération médullaire

CR_h = Réponse complète associée à une récupération hématologique partielle

SD = stabilisation de la maladie

La stratégie de Celyad: Aujourd'hui, demain et au-delà



Aujourd'hui

Lancer un essai de phase 2 pour évaluer CYAD-01 dans le traitement de la LMA récidivante/réfractaire durant le second semestre 2019 afin de préparer la commercialisation.

Dans l'ensemble, cette partie de notre stratégie représente là où la plupart de nos ressources ont été consacrées et devraient continuer de l'être.

En 2019, nous avons pour objectif de:

- Confirmer par le biais d'un plus grand nombre de patients que l'approche sans pré-conditionnement avec CYAD-01 fournit un taux de réponse significatif chez les patients atteints de LMA récidivante/réfractaire
- Prolonger autant que possible la durée de la réponse par des cycles de traitement multiples et des schémas posologiques différents
- Utiliser l'essai DEPLETHINK pour explorer les avantages et les risques du traitement du CYAD-01 avec de la chimiothérapie de pré-conditionnement – l'approche indispensable à l'efficacité des autres traitements CAR-T
- Commencer un essai de phase 2 chez des patients atteints de LMA réfractaire/récidivante au cours du second semestre 2019

Demain

Tirer parti de nos technologies et de notre propriété intellectuelle pour établir notre leadership dans le domaine des CAR-T allogéniques.

Au cours des dernières années, le domaine du développement clinique des CAR-T s'est orienté vers les technologies allogéniques dans le but de réaliser des économies d'échelle, réduire les coûts et faciliter l'accès des patients aux traitements CAR-T. Les thérapies CAR-T allogéniques sont des thérapies dérivées de cellules de donneurs contrairement aux thérapies autologues dérivées du patient lui-même.

En général, lorsque des cellules immunitaires d'une personne sont administrées à une autre personne, ces cellules reconnaissent les tissus du receveur comme étrangers et les attaquent. C'est ce qu'on appelle la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et cette réaction peut être mortelle si elle n'est pas rapidement contrôlée.

Les thérapies allogéniques CAR-T utilisent des cellules conçues pour ne pas reconnaître le patient comme étranger. Ces cellules CAR T sont modifiées afin d'empêcher l'expression du TCR (pour Récepteurs de Cellules T responsables de la reconnaissance du non-soi) ou ont des mécanismes pour empêcher le signal généré par ce TCR.

Il existe trois techniques principales pour désactiver ou supprimer le TCR. Il s'agit de techniques d'édition de



gènes, de la molécule inhibitrice de la TCR (TIM®) et du « short hairpin RNA » (ShRNA) :

- Les approches d'édition génétique comprennent CRISPR-Cas9, MegaTAL, Talen®, Zinc Finger Nuclease (ZFN) et d'autres en cours de développement. Ces approches fonctionnent de façon semblable en localisant le gène codant le TCR sur un chromosome et l'éliminent.
- L'approche TIM® interfère avec le signal que le TCR envoie à la cellule lorsqu'il reconnaît le non-soi. Cette approche a été développée principalement pour travailler avec le CAR-T NKG2D. Le CYAD-101 de Celyad est en cours d'évaluation chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique dans le cadre de l'étude clinique de phase 1 AlloSHRINK.
- L'approche ShRNA est similaire à celle de l'édition des gènes. Elle a le potentiel de fonctionner avec n'importe quelle thérapie CAR-T en éliminant le TCR présent sur la surface de la cellule de la même manière que l'édition de gène, mais en interférant seulement avec l'ARN et non avec l'ADN. Il agit donc en aval de l'ADN sans manipulation du génome. L'approche ShRNA diminue donc drastiquement les risques de dommages de l'ADN, ce qui peut être sérieux, comme cela a été récemment rapporté dans Nature Medicine. Elle peut également offrir des avantages importants tels qu'un processus de production beaucoup plus simple. Celyad prévoit de démarrer un essai clinique pour valider la plateforme ShRNA au cours des prochains trimestres.

Celyad détient des licences exclusives pour deux des trois approches d'inhibition du TCR, dont TIM et ShRNA. Ces technologies complètent notre propriété intellectuelle, notamment aux Etats-Unis où nous disposons d'une série de brevets octroyés qui imposent à toute société souhaitant commercialiser un CAR-T allogénique, quelles que soient les technologies utilisées pour interférer avec le TCR, d'obtenir une licence auprès de Celyad.

Au-delà

Exploiter le pouvoir des thérapies CAR-T pour le traitement des tumeurs solides.

Les tumeurs solides représentent actuellement un défi de taille pour les thérapies CAR-T. Un CAR-T pour les tumeurs solides nécessite un système de reconnaissance tumorale, c'est-à-dire un anticorps ou un récepteur qui permettra au CAR-T de reconnaître une cellule tumorale. Un CAR-T ciblant les tumeurs solides a également besoin de caractéristiques spécifiques pour lui permettre de s'infiltrer dans la tumeur. Une fois à l'intérieur, il doit surmonter la barrière protectrice que la tumeur a établie, connue sous le nom de micro-environnement tumoral ou TME.

Grâce à nos études en cours, nous savons maintenant que notre CAR-T NKG2D cible les tumeurs solides et est bien toléré. Nous visons maintenant à renforcer notre CAR-T à l'aide de divers outils pour mieux infiltrer la tumeur et surmonter le microenvironnement tumoral hostile. Cette approche se base sur notre plateforme CARGO et le programme CYAD-03.

2019, une année passionnante pour Celyad

Comme vous pouvez le constater, nous avons de grandes ambitions pour 2019. Celyad continuera à s'imposer comme un acteur important dans le domaine de la thérapie CAR-T. Les douze prochains mois devraient être remplis de catalyseurs clés et permettront, nous l'espérons, d'avancer dans nos programmes CAR-T et d'accroître la valeur pour les actionnaires.

Au nom de toute l'équipe de Celyad, je vous souhaite une bonne nouvelle année !



Christian Homsy,
CEO Celyad



Celyad

PLUS D'INFORMATION SUR:

www.celyad.com

POUR LES INVESTISSEURS :

www.celyad.com/investors

CONTACT:

investors@celyad.com

 **@CELYADSA**

 **@CELYAD**