



Celyad
Oncology

2023

Lettre aux Actionnaires

Cher Actionnaire,

2022 a été une année charnière pour Celyad Oncology (la "Société") avec des changements et des tournants importants.

Alors que nos programmes cliniques avaient un potentiel évident, et que nous poursuivions le développement clinique au fil des années, nous avons systématiquement découvert des moyens plus efficaces d'atteindre notre objectif d'avoir un impact sur le cancer avec les thérapies cellulaires CAR-Ts. De plus, Celyad est passé d'une approche autologue à une approche allogénique, ce qui a changé toute la dynamique de la Société. Nous avons également du faire face à des difficultés liées à une efficacité clinique insuffisante : notre programme allogénique CYAD-211, évalué dans l'essai IMMUNICY-1, n'a pas démontré une efficacité clinique suffisante pour être poursuivi dans des études de phase II sans changer le schéma de traitement ou les critères d'éligibilité. En outre, des événements indésirables graves ont été rapportés dans l'essai KEYNOTE-B79 avec notre principal programme allogénique, CYAD-101, ce qui a entraîné une suspension temporaire de l'essai. Ici, tout comme avec CYAD-211, nous n'aurions pu poursuivre le programme qu'en modifiant les critères d'éligibilité, ce qui aurait entraîné des retards et des coûts supplémentaires.

Cette série d'événements survenus au cours des premiers mois de l'année 2022 a conduit le conseil d'administration à prendre la décision de remanier la stratégie de la Société, afin de se concentrer sur ses principaux actifs, son unité de recherche de classe mondiale et son patrimoine de droits intellectuels. Un plan de réorganisation a été mis en place en juin, sous la direction de Michel Lussier, qui a accepté de quitter la présidence du conseil d'administration et de prendre le poste de CEO ad intérim, succédant à Filippo Petti alors CEO et CFO. Hilde Windels, qui était membre du conseil d'administration depuis 2017, a pris le relais en tant que présidente.



Michel Lussier

Co-Fondateur, CEO par intérim



Hilde Windels

Présidente du Conseil
d'Administration

“ Nous pensons que Celyad est bien préparée et possède les actifs uniques et le savoir-faire nécessaires pour créer une valeur significative pour ses actionnaires dans les années futures ”

La Société a procédé à une transformation organisationnelle en profondeur au cours du second semestre de l'année :

- D'importantes initiatives de réduction des coûts et d'économies ont été mises en œuvre afin d'allouer les ressources de la Société strictement aux activités et programmes susceptibles d'apporter le maximum de valeur aux actionnaires. A cette fin, Celyad a décidé d'arrêter les programmes de R&D non stratégiques et de ne pas initier le développement de nouveaux essais cliniques ;
- Les nouveaux recrutements ont été gelés à partir de mars 2022 ;
- 26 employés et quatre consultants ont été transférés en octobre à Cellistic™ (une division de Ncardia) suite à l'acquisition de l'unité de fabrication de thérapie cellulaire (CTMU) de Celyad par Ncardia Belgium SA ;
- A compter du 9 janvier 2023, l'équipe clinique (huit employés) a rejoint l'organisation de ProPharma Group Holdings LLC, une CRO de renommée mondiale avec laquelle Celyad a simultanément conclu un accord de service pour supporter les activités de clôture de ses essais cliniques. Les essais cliniques restent sous la responsabilité de la Société en tant que sponsor, tandis que le personnel clinique a été transféré vers ledit partenaire afin de garantir une clôture sans heurts des études cliniques, en préservant les meilleurs intérêts des patients et des sites d'investigation ; et
- La Société a également vendu plusieurs actifs (par exemple, de l'équipement et des travaux de rénovation pour 1,3 million d'euros afin de se relocaliser dans une installation proche, mieux adaptée aux besoins futurs de la Société).

Toutes les initiatives entreprises par la Société depuis le printemps 2022 ont créé une réduction de la consommation de trésorerie prévue qui permettrait une extension de liquidités provisionnelles d'environ 12 mois jusqu'au 4ème trimestre 2023 sans aucun financement externe.

A partir de janvier 2023, Celyad Oncology se concentre entièrement sur sa nouvelle stratégie d'entreprise, avec une organisation adaptée et, nous pensons, un effectif suffisant pour la mener à bien.

Sur le plan financier, la Société s'est lancée au 3ème trimestre 2022 avec Van Lanschot Kempen N.V. dans l'évaluation de plusieurs options de financement.

En résumé, bien que nos résultats cliniques n'aient pas été à la hauteur de nos attentes, nous avons bon espoir pour les nombreux patients qui ont été traités avec succès dans le cadre de ces programmes et pour la base solide qu'ils ont créée pour faire avancer ces thérapies. Nous pensons que nos réalisations cliniques passées, renforcées par les efforts de recherche actuels et futurs, peuvent conduire à des produits prospères commercialement.

Après avoir surmonté les défis de 2022, Celyad s'est dorénavant réinventée avec succès dans une organisation plus légère et agile avec trois objectifs clairs :

- 1) Renforcer sa recherche centrée sur les plateformes NKG2D, B7H6 et shRNA ;
- 2) Maximiser son précieux patrimoine de droits intellectuelle et
- 3) Stimuler l'innovation par des collaborations stratégiques.

Nous pensons que Celyad est bien préparée et possède les actifs uniques et le savoir-faire nécessaires pour créer une valeur significative pour ses actionnaires dans les années futures..

Michel Lussier
Co-Fondateur, CEO par Interim

Hilde Windels
Présidente

Stratégie d'Entreprise

- La Société a opéré un changement stratégique, passant d'une organisation axée sur le développement clinique à une organisation donnant la priorité à la découverte en recherche et développement et à l'exploitation de son patrimoine de propriété intellectuelle (PI) par le biais de partenariats, de collaborations et d'accords de licence.
- La Société a rassemblé un vaste patrimoine fondamental de propriété intellectuelle qui contrôle les aspects essentiels du développement de thérapies cellulaires allogéniques.
- Les brevets relatifs aux thérapies par cellules T allogéniques à récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) et aux thérapies cellulaires basées sur NKG2D offrent une opportunité de développer des programmes de propriété intellectuelle et des associations avec des tiers pour l'octroi de licences pour ces brevets.

Poursuivre une stratégie différenciée pour les CAR-Ts

- Approche du vecteur "tout-en-un"
- Technologies allogéniques exclusives validées
 - shRNA – petits ARN interférents en épingle à cheveux
 - TIM – Molécule inhibitrice du TCR (T-cell receptor)
- Cibles différenciées et ciblage multiple

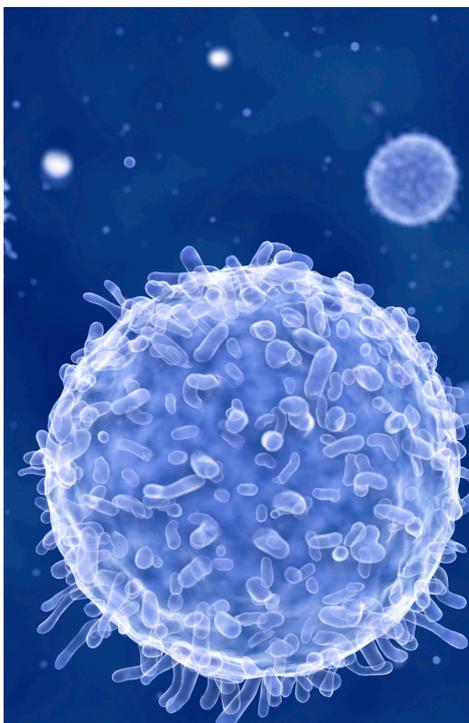
Technologies sans édition de génome shRNA et TIM

- Offre une plateforme dynamique pour le développement de cellules CAR T allogéniques ou autologues
- La technologie shRNA permet de multiplexer pour réduire l'expression de plusieurs gènes d'intérêt simultanément
- La preuve de concept des technologies shRNA et TIM a été obtenue en clinique

Un solide patrimoine de propriété intellectuelle

- Plusieurs brevets américains fondamentaux
 - Thérapies cellulaires basées sur le récepteur NKG2D
 - Lymphocytes T déficients en TCR
 - Patrimoine de droits intellectuels couvrant largement les thérapies allogéniques
- Possibilité de s'associer avec des tiers pour l'octroi de licences

Défis actuels



Au cours des dernières décennies, la thérapie par cellules CAR-T s'est imposée comme un paradigme thérapeutique réaliste pour les patients atteints d'un cancer avancé.

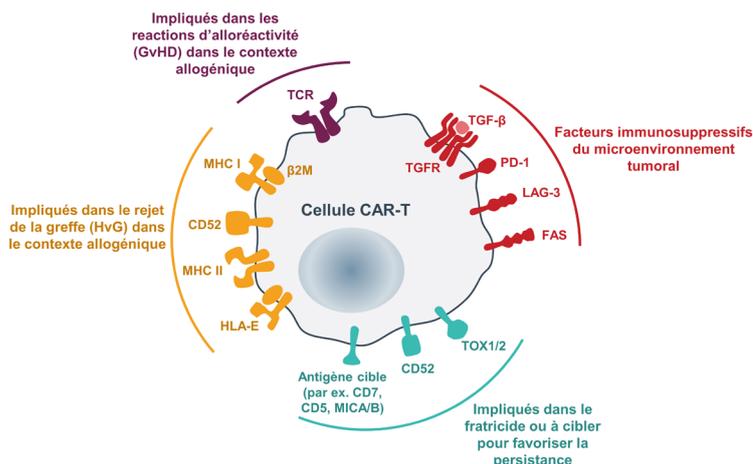
Cependant, malgré ce succès, plusieurs défis subsistent :

- Tous les produits à base de cellules CAR-T ayant démontré un bénéfice clinique sont indiqués pour un nombre très limité de tumeurs malignes à cellules B. Il existe un besoin urgent de cibles spécifiques aux cellules tumorales d'autres indications.
- L'inconvénient inhérent aux cellules CAR-T ciblant un seul antigène est que les cellules n'exprimant pas l'antigène ne seront pas ciblées, ce qui peut entraîner une résistance ou une rechute après une première réponse de courte durée.
- Les cancers solides, et certaines indications hématologiques, sculptent un microenvironnement tumoral (TME) qui non seulement restreint le trafic des lymphocytes au sein de la tumeur, mais aussi diminue leur activité, leur expansion et leur persistance au niveau du site tumoral.
- Les cellules CAR-T autologues s'accompagnent également d'un délai entre la collecte des cellules T du patient et la perfusion du produit CAR-T, mais aussi de variations de la qualité du produit et de défis logistiques.

Nos Objectifs de Recherche

La Société met en œuvre une stratégie différenciée et innovante, s'attaquant aux principales limites actuelles des thérapies par cellules CAR-T. Cette stratégie comprend:

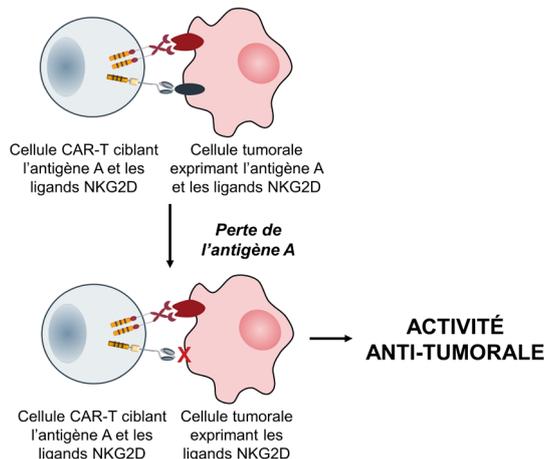
- **Une approche de multiplexage des petits ARNs interférents en épingle à cheveux (shRNA)**, permettant de moduler simultanément plusieurs gènes, y compris des gènes essentiels et fonctionnels.



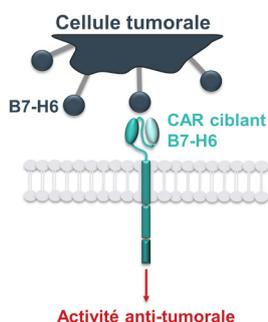
- ✓ Les shRNAs sont des petits morceaux d'ARN qui peuvent diminuer l'expression des gènes, ce qui, par conséquent, les désactivent efficacement.
- ✓ La modulation par shRNA permet de cibler des gènes fonctionnels essentiels et des gènes dont l'expression partielle est nécessaire.
- ✓ Donne la capacité d'optimiser les caractéristiques, la persistance et l'efficacité des cellules CAR-Ts ou leur capacité à échapper à des microenvironnements tumoraux complexes ou immunosuppresseurs, pour les produits allogéniques ou autologues.
- ✓ Complémentaire à notre " approche de vecteur tout-en-un " pour exprimer plusieurs shRNAs dans une seule construction en une seule étape de transduction.
- ✓ La preuve de concept de la technologie shRNA pour prévenir l'alloréactivité des cellules CAR-T allogéniques a été obtenue en clinique.

- **La mise au point d'un CAR à double ciblage, basé sur le NKG2D, de nouvelle génération**, qui pourra aider à surmonter la résistance et l'échappement immunitaire souvent observées avec les approches traditionnelles à ciblage unique.

- ✓ Avec un CAR à double ciblage, plusieurs antigènes peuvent être ciblés ensemble par le même produit CAR, de sorte qu'en cas de perte d'un des antigène, les autres peuvent encore agir pour tuer les cellules cancéreuses.
- ✓ Un CAR à double ciblage ciblant les ligands NKG2D ainsi qu'un autre antigène (non divulgué) pourrait être utilisé pour réduire le risque de rechute ou de résistance souvent observé avec les approches CAR-T traditionnelles à ciblage unique.
- ✓ Peut faire évoluer l'approche thérapeutique CAR-T au-delà des tumeurs malignes à cellules B.



- **Le développement d'immunothérapies ciblant B7-H6**, car la Société pense que B7-H6 est une cible sous-estimée qui pourrait changer le paradigme de la thérapie cellulaire en raison de son expression dans une grande variété de cancers.



- ✓ Approche attrayante pour cibler un large éventail de cancers, notamment les lymphomes, les cancers de l'ovaire, de l'estomac ou du sein.
- ✓ Dans les cancers, l'expression de B7-H6 est associée à la progression de la tumeur, à un pronostic défavorable et aux métastases dans les ganglions lymphatiques.
- ✓ Le ciblage de B7-H6 présente l'avantage de promouvoir uniquement les fonctions d'activation ; il peut donc être utilisé pour reconnaître et tuer les cellules tumorales.
- ✓ Peut faire évoluer l'approche thérapeutique CAR-T au-delà des tumeurs malignes à cellules B.

Perspectives pour 2023

Au fil des années, Celyad Oncology a apprécié le soutien durable de ses actionnaires. Nous nous trouvons aujourd'hui à un moment charnière de l'histoire de la Société, avec une nouvelle vision et une nouvelle stratégie pour 2023 et au-delà.

La Société continuera à tirer parti du potentiel dynamique de la plateforme shRNA et à explorer les options permettant de s'attaquer aux principales limites actuelles des thérapies par cellules CAR-T tout au long de 2023.

Celyad Oncology pense qu'en donnant en licence son patrimoine de brevets et en renforçant davantage ses efforts en recherche pour améliorer les particularités de ses plateformes, elle créera potentiellement plus de valeur pour les actionnaires.

Toute l'équipe de Celyad Oncology et les membres du conseil d'administration vous souhaitent, ainsi qu'à vos proches, une année 2023 heureuse, saine et épanouissante !

Calendrier financier 2023

23 Mars – Résultats financiers annuels de l'année 2022

5 Mai – Résultats du premier trimestre 2023

5 Mai – Assemblée générale annuelle des actionnaires

3 Août – Résultats intermédiaires du premier semestre de 2023

9 Novembre – Résultats du troisième trimestre de 2023

CONTACT:

investors@celyad.com

 [@CELYADSA](https://twitter.com/CELYADSA)

 [@CELYAD](https://www.linkedin.com/company/celyad)

PLUS D'INFORMATIONS SUR:

www.celyad.com

PLUS D'INFORMATIONS POUR LES ACTIONNAIRES SUR:

www.celyad.com/investors



Celyad
Oncology