



Brief aan Aandeelhouders

Beste Aandeelhouder,

Het afgelopen jaar hebben wij in het hele bedrijf een indrukwekkend aantal positieve veranderingen doorgevoerd, die ons in staat zullen stellen om nieuwe klinische gegevens te leveren binnen onze ontwikkelingspijplijn in 2020. Met elk van onze programma's zetten we belangrijke stappen voorwaarts om ons doel te bereiken, namelijk innovatieve nieuwe CAR-T-therapieën ter beschikking stellen aan kankerpatiënten met een slechte prognose. Deze vorderingen getuigen van onze toonaangevende positie in de industrie van de CAR-T-celtherapie.

Deze boeiende periode in de geschiedenis van Celyad is enkel mogelijk dankzij het harde werk en de toewijding van al onze teamleden, patiënten, artsen en medewerkers. Uiteraard zijn wij ook dank verschuldigd aan u, onze aandeelhouders, voor uw blijvende ondersteuning en uw investering in het bedrijf, wanneer we vooruitblikken op verdere successen en vooruitgang in 2020 en daarna.

Productie in het vizier

We waren zeer verheugd om ons eigen nieuw productieproces OptimAb te introduceren in de eerste helft van 2019. Onze toonaangevende autologe kandidaat CYAD-01, die werd geproduceerd met het OptimAb-productieproces, stimuleert een betere antitumorale activiteit bij agressieve leukemie, dan CYAD-01 dat met het vorige mAb-productieproces werd geproduceerd.

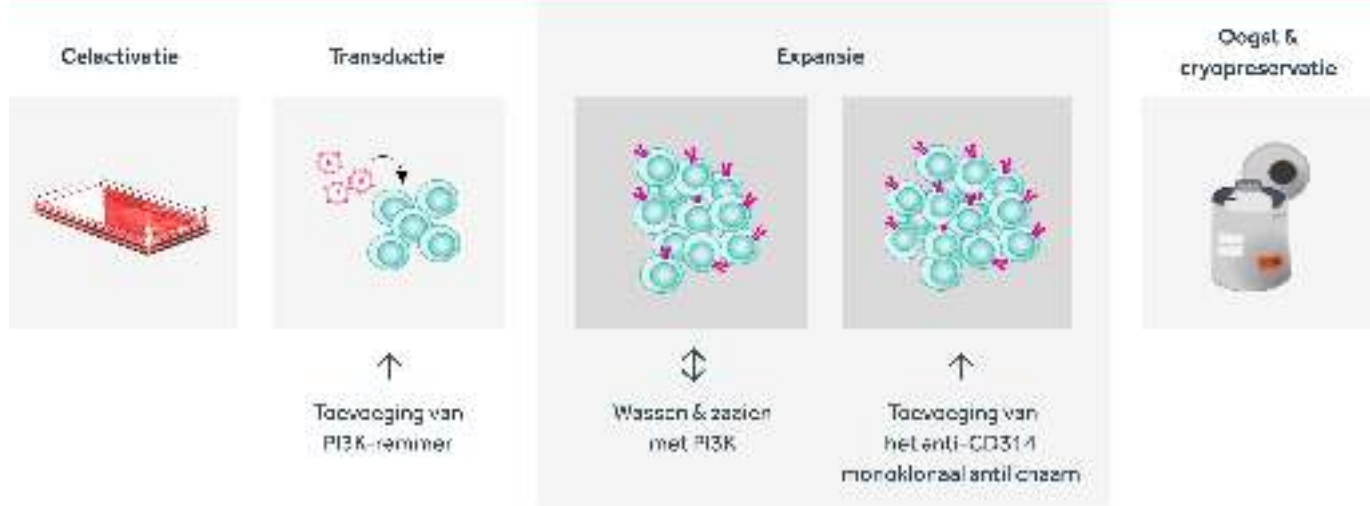
In juni 2019 aanvaardde de FDA (de Amerikaanse Food and Drug Administration) en het Belgische Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) ons voorstel om dit nieuwe productieproces te gebruiken voor onze reeds lopende en nieuw geplande programma's voor klinische ontwikkeling. Het was belangrijk dat wij dit onder de bestaande Investigational New Drug (IND)-applicatie voor CYAD-01 konden doen, want dat bespaarde ons kostbare tijd en middelen in de vroege ontwikkelingsfase.

Ondertussen hebben wij onze eerste patiënt een dosis CYAD-01 toegediend, geproduceerd door het OptimAb-proces, binnen het kader van de fase 1-studie DEPLETHINK voor de behandeling van recidiverende/refractaire acute myeloïde leukemie (r/r AML).



“Wij zijn ervan overtuigd dat het OptimAb productieproces potentieel de hoeksteen kan worden van ons autologe CAR-T programma voor het behandelen van r/r AML en MDS”

Procedure van 8 dagen



CYAD-01 transitie naar OptimAb-proces bij r/r AML

Bemoedigende klinische gegevens uit ons r/r AML-programma bleven ons bedrijf voortstuwen in 2019. In de loop van het jaar hebben we belangrijke gegevens uitgelezen en verschillende strategische mijlpalen bereikt voor onze op NKG2D gebaseerde CYAD-01-kandidaat om ons klinische ontwikkelingsplan in r/r AML uit te breiden. De afgelopen jaren kozen we voor een holistische aanpak in onze ontwikkelingsstrategie en omdat we verschillende studies hebben en meerdere cohorten binnen onze studies, helpt elke stap voorwaarts ons om een beter inzicht te krijgen in de voorwaarden die nodig zijn voor een succesvolle interventie bij moeilijk te behandelen kwaadaardige tumoren, zoals r/r AML.

Dit waren de hoogtepunten voor de CYAD-01-studies THINK en DEPLETHINK die op de 61e Jaarlijkse Vergadering van de American Society of Hematology (ASH) in 2019 werden gepresenteerd:

- Acht van 15 evalueerbare patiënten die werden behandeld met CYAD-01, geproduceerd met het mAb-productieproces (de voorganger van het OptimAb-proces) in de fase 1-studie THINK, vertoonden antileukemische activiteit, met een objectieve respons bij vijf van deze acht patiënten.

- CYAD-01, geproduceerd met het mAb-productieproces, bleek over het algemeen goed verdragen te worden na preconditionerende chemotherapie en zonder preconditionerende chemotherapie
- In de studie DEPLETHINK leidde preconditionerende chemotherapie tot een betere, dosisafhankelijke enting van CYAD-01-cellen in vergelijking met cellen toegediend zonder preconditionering, zoals gezien bij de evaluatie van de THINK-studie.

Voortgaand zullen zowel de THINK- als de DEPLETHINK-studies CYAD-01, dat wordt geproduceerd met ons OptimAb-productieproces, evalueren. De THINK-studie evolueert naar een expansiesegment waarvoor de patiënten inclusie wellicht in het eerste kwartaal van 2020 van start gaat. In de DEPLETHINK-studie is de patiënten inclusie aan de gang en we zijn van plan om verschillende doseringen na preconditionerende chemotherapie te evalueren. Preliminair gegevens van de evaluatie van CYAD-01, geproduceerd met het OptimAb-productieproces, in de THINK- en DEPLETHINK-studies worden aan het eind van het eerste semester van 2020 verwacht.

Volgende generatie kandidaat voor r/r AML – CYAD-02



Op onze R&D-dag begin 2019 lanceerden we een nieuw shRNA-platform om autologe en allogene celgebaseerde CAR-T-behandelingen van de volgende generatie te ontwikkelen waaronder CYAD-02, een kandidaat die shRNA-technologie (short hairpin RNA) bevat, gericht op de NKG2D-liganden MICA en MICB. CYAD-02 integreert ook ons eigen OptimAb-productieproces. In preklinische studies observeerden we bemoedigende *in vitro*-proliferatie, *in vivo* enting en antitumorale activiteit van CYAD-02.

Het afgelopen jaar boekten we veel vooruitgang met CYAD-02 en in juni 2019 aanvaardde de FDA onze IND-applicatie om CYAD-02, geproduceerd met het OptimAb-productieproces, te evalueren voor de behandeling van patiënten met r/r AML en MDS na preconditionerende chemotherapie in de fase 1 dosis escalatie studie CYCLE-1. Patiënten inclusie in de CYCLE-1-studie zal naar verwachting begin 2020 van start gaan en de eerste gegevens worden in de tweede helft van 2020 verwacht.

CYAD-101 – Voornaamste onmiddellijk beschikbare CAR-T-kandidaat voor vaste tumoren

Een interessante ontwikkeling in 2019 waren de eerste gegevens van onze belangrijkste allogene CAR-T-kandidaat, CYAD-101, voor de behandeling van uitgezaaide colorectale kanker (mCRC). Wij geloven dat CYAD-101, dat onze NKG2D-receptor combineert met onze niet-genbewaterde allogene TIM-technologie (T-celreceptor inhiberende molecule). Voor zover wij weten, is dit de eerste klinisch geteste allogene CAR-T-kandidaat ter wereld voor de behandeling van vaste tumoren.

“Op basis van deze bemoedigende gegevens voor CYAD-101 plannen wij een uitbreiding van de alloSHRINK-studie om CYAD-101 verder te evalueren bij refractaire mCRC-patiënten.”

De volgende hoogtepunten voor de CYAD-101 fase 1-studie alloSHRINK werden op de 34e Jaarlijkse Vergadering van de Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) in 2019 gepresenteerd:

- Er werd geen klinisch bewijs gevonden voor transplantaat versus gastheer ziekte (graft-versus-host disease of GvHD) na 35 injecties van CYAD-101, wat een proof-of-concept levert voor onze nieuwe TIM-technologie dat de signalering van het TCR-complex (T-cell receptor) vermindert
- Er werd een bemoedigend klinisch voordeel vastgesteld, waaronder gedeeltelijke tumor responsen, bij zwaar voorbehandelde mCRC-patiënten die vooraf chemotherapie op basis van oxaliplatine kregen. Dit was het allereerste bewijs van klinische activiteit van een allogene CAR-T voor vaste tumoren.

Gebruik van het shRNA-platform om de ontwikkeling van kandidaten van de volgende generatie te stimuleren

Zoals eerder al benadrukt, is ons shRNA-platform reeds geïmplementeerd in ons CYAD-02-programma en we blijven focussen op het potentieel van deze technologie binnen onze allogene CYAD-200-reeks van CAR-T kandidaten van de volgende generatie.

De CYAD-200-reeks CAR-T-kandidaten richt zich op CD3 ζ om het TCR/CD3-complex uit te schakelen teneinde nieuwe, niet-genbewaterde allogene celtherapieën te leveren. Vroege preklinische *in vivo*-gegevens suggereren dat de targeting van CD3 ζ tot een verhoogde persistentie van CAR-T-cellen leidt en mogelijk minder transplantaat versus gastheer ziekte (graft-versus-host-disease). Onze belangrijkste productkandidaat uit de reeks, CYAD-211 is gericht op BCMA en evolueert wellicht in de richting van klinische studies in 2020 voor de behandeling van multipel myeloom.

Bedrijfsstrategie – Een evenwichtige benadering van CAR-T-ontwikkeling

De laatste jaren maakte het CAR-T-landschap in hoog tempo verschillende evoluties door. Het afgelopen decennium waren we getuige van enkele succesverhalen met autologe CAR-T-kandidaten. Daarbij horen de erkenningen van meerdere CD19 gerichte producten voor de behandeling van B-cel maligniteiten en het genereren van interessante gegevens van BCMA gerichte klinische kandidaten voor de behandeling van multipel myeloom. Niettegenstaande deze successen zijn er drie grote blijvende trends:

1. Een voortgezette verschuiving richting allogene of onmiddellijk beschikbare benaderingen in de ontwikkeling van nieuwe CAR-T-kandidaten;
2. Een focus in CAR-T-ontwikkeling evolueerde richting gebruik van de modaliteit voor de behandeling van vaste tumoren; en
3. De industrie blijft zoeken naar bijkomende efficiënties op het vlak van productie, opslag en verzending van productkandidaten, terwijl we evolueren van eerste-generatie-producten naar benaderingen van de volgende generatie.

Om ons succes als CAR-T-bedrijf te bestendigen in het volgende decennium, streven we ernaar om goed gepositioneerd en zo succesvol te zijn in het celtherapielandschap, door ons aan te passen aan strategische veranderingen op het terrein en door onze leidinggevende positie te omarmen in domeinen waar de wetenschap en de technologie van Celyad forse vooruitgang heeft geboekt.

Wij hebben bij Celyad cruciale stappen gezet om deze belangrijke trends in de industrie te omarmen en we zijn 2020 begonnen met een goede positionering en een evenwichtige pijplijn van CAR-T-productkandidaten.

Autoloog

Onze toekomstige inspanningen op autoloog vlak zullen hoofdzakelijk gericht zijn op onze op NKG2D gebaseerde CAR-T-kandidaten voor de behandeling van r/r AML en ondersteund door ons OptimAb-productieproces. r/r AML blijft een agressieve aandoening met beperkte behandelingsmogelijkheden voor de getroffen patiënten. Een autologe CAR-T-productkandidaat die klinische voordelen vertoont bij patiënten met gevorderde AML, zou een belangrijke rol kunnen spelen in het behandelingsparadigma van deze aandoening.

Allogeen

Wij blijven strategisch investeren in onze twee niet-genbewerkte allogene platformen: TIM en shRNA. Preliminair gegevens van onze TIM-technologie, die is ingebed in ons allogeen programma CYAD-101, hebben aangetoond dat een niet-genbewerkte benadering kan worden gebruikt om GvHD in een allogene setting te vermijden. Wij kijken ernaar uit om onze TIM-technologie verder te onderzoeken met onze CYAD-100-reeks van op NKG2D gebaseerde allogene programma's, waaronder onze onlangs aangekondigde preklinische kandidaat CYAD-103. Bovendien moet een grondig onderzoek van het ware potentieel van onze shRNA-technologie om niet-genbewerkte CAR-T-kandidaten te genereren, ons in staat stellen om een verscheiden pijplijn op te bouwen van onmiddellijk beschikbare CAR-T-assets.

Vaste tumoren

Hoewel we goed begrijpen welke grote uitdagingen verbonden zijn aan het gebruik van CAR-T cellen voor de behandeling van vaste tumoren, blijven we ervan overtuigd dat de modaliteit uiteindelijk in staat zal zijn om de 'code te kraken' in vaste tumoren. Een belangrijke overweging voor de effectieve behandeling van vaste tumoren is de selectie van de juiste tumordoelwitten. Wij geloven dat de NKG2D-receptor het potentieel heeft om een essentiële rol te spelen in de ontsluiting van het succes bij vaste tumoren, gezien zijn vermogen om zich op meerdere liganden te richten, die zich niet alleen op tumoren bevinden maar ook op cellen binnen de tumor micro-omgeving en op cellen van de tumorale neovascularisatie.

"All-in-One"-vector

In ons streven naar efficiëntie in onze CAR-T-programma's hebben we onze kandidaten uiteindelijk ontworpen en ontwikkeld om een single vector-benadering te hanteren. Het gebruik van een 'all-in-one'-vector-benadering voor het genereren van CAR-T helpt om verschillende processen die worden gebruikt voor al onze assets, te stroomlijnen. Het is belangrijk dat de 'all-in-one'-vector-benadering een grote flexibiliteit biedt, maar ook het potentieel heeft om productietijd en -kosten aanzienlijk te beperken. Dit zijn sleutelfactoren bij de ontwikkeling van mogelijk levensreddende behandelingen.

Vooruitblik 2020 – Een duidelijk beeld van het komende jaar

Over de jaren stelde Celyad de blijvende ondersteuning van onze aandeelhouders op prijs. Wij staan nu op een scharniermoment in de geschiedenis van het bedrijf, met tal van klinische studies en technologieën, klaar om belangrijke mijlpalen te leveren in 2020.

Wij blijven ons focussen op het helpen van patiënten die aan deze verwoestende kankers lijden, terwijl we tegelijk een hoge waarde genereren voor onze aandeelhouders. Wij zullen ambitieuze doelen blijven nastreven en kijken er vol verwachting naar uit om de vruchten van ons werk dit jaar te plukken.

Namens het voltallige team en de directieleden van Celyad wens ik u en uw geliefden een gelukkig, gezond en voorspoedig 2020!



Filippo Petti,
CEO Celyad

Financiële kalender eerste helft 2020

18 maart – R&D Day op de Nasdaq (New York, NY)

24 maart – Financiële resultaten voor 2019

5 mei – Jaarlijkse algemene vergadering

7 mei – Eerstekwartaalcijfers voor 2020

CONTACT :

investors@celyad.com

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

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

MEER INFORMATIE OVER:

www.celyad.com

MEER INFORMATIE VOOR AANDEELHOUDERS OVER:

www.celyad.com/investors

