



Christian Homsy

— MD, MBA, CEO

Chers Actionnaires de Celyad,

Je m'adresse personnellement à vous afin de partager mes perspectives quant aux opportunités et à la vision stratégique de votre Société.

Le 28 juin dernier, nous annonçons que notre essai CHART-1 n'avait pas atteint son objectif d'efficacité. Il est certain que cette nouvelle est décevante non seulement pour vous, actionnaires, mais également pour nos employés qui ont travaillé sur le développement de C-Cure® pendant près d'une décennie. Cela a aussi, et surtout, été une déception pour les quelques milliers de patients souffrant d'insuffisance cardiaque et qui attendent désespérément un traitement.

Au-delà du critère d'évaluation principal de CHART-1, avons-nous des raisons de croire aux données et en la technologie ? La réponse est oui, indubitablement ! CHART-1 est le premier essai de Phase III de thérapie cellulaire randomisé mené en double aveugle ayant explicitement démontré qu'un large groupe de patients pouvait bénéficier de la thérapie cellulaire. 60% des patients de l'étude, est défini en fonction de son Volume Télé-Diastolique (VTD – volume du ventricule gauche en fin de dilatation) avant le traitement, ou plus simplement en fonction de la taille du cœur. Les patients de ce groupe ont répondu à C-Cure® de manière très significative, tant au niveau clinique que statistique.

Cela soulève un certain nombre de questions tout à fait légitimes :

1. Est-ce que le volume télé-diastolique (VTD) est un critère d'évaluation adapté à cette population de patients ?

Le VTD a été évalué au cours de nombreux essais dont certains d'entre eux ont fait l'objet d'une méta-analyse par Kramer et al. (J Am Coll Cardiol. 2010 Juillet 27 ; 56(5): 392–406. Cette analyse consistait à revoir 118 essais cliniques randomisés impliquant 89.687 patients.randomisés impliquant 89.687 patients.

La conclusion de cette analyse est que, d'une part, le VTD est l'un des indicateurs les plus probants pour évaluer la gravité de la maladie. D'autre part, la diminution du VTD est fortement

liée à une amélioration de la mortalité. Cela signifie que sélectionner les patients sur base de ce critère et analyser les résultats des patients de l'étude sur base de ce critère est tout à fait légitime. De plus, Kramer et al. ont établi une forte corrélation entre une amélioration de 10mL du VTD et une réduction de la mortalité de 1.9. Cela signifie qu'avec une diminution de 10mL du VTD, les chances de réduire la mortalité sont de 1.9/1. Je ne peux, en raison de l'embargo imposé par la European Society of Cardiology (ESC), vous communiquer le changement de VTD observé dans CHART-1, mais nous précisons cette information lors de notre présentation à l'ESC.

2. Le potentiel commercial de C-Cure® est-il limité à 60% de l'opportunité identifiée précédemment ?

60% de la population de l'essai CHART-1 sont considérés comme répondants. D'autres indicateurs tels que la classification de la New York Heart Association (NYHA) ne sont, quant à eux, pas liés au résultat. Cela signifie que certains critères de sélection sont superflus et que d'autres doivent être ajoutés. Dans l'ensemble, nous croyons que la population qui pourrait bénéficier de C-Cure® ne change pas significativement de celle prévue initialement.

3. Est-ce que les résultats sont convaincants ?

Les résultats de CHART-1 dans ce sous-groupe de patients sont statistiquement significatifs avec une valeur P de 0,015. Cette valeur P,

traduisant la significativité statistique des résultats obtenus, doit être inférieure à 0,05 pour qu'un test soit jugé fiable. Une manière plus simple d'expliquer cette valeur P consiste à indiquer que la probabilité que ce résultat soit dû à la chance (aléatoire) est inférieure à 1,5%

4. Est-ce que ces résultats vous permettront d'obtenir le soutien des autorités réglementaires européennes pour cette population de patients?

Nos interactions avec l'Agence Européenne du Médicament (AEM) ont été très transparentes et constructives. L'AEM comprend que C-Cure® n'est pas un autre composant pharmaceutique chimique classique qui peut être testé chez des milliers de patients. Elle nous a accompagnés, ainsi que d'autres sociétés de thérapie cellulaire, tout au long du développement clinique et réglementaire de notre thérapie. Compte-tenu des besoins médicaux importants à ce jour pour ces patients mais également de l'importance des données qui seront présentées à l'ESC, nous pensons que Celyad fera grand cas de C-Cure® auprès des régulateurs afin qu'ils lui donnent un accord de commercialisation conditionnel à la fourniture de données complémentaires. Un tel accord conditionnel signifie que la thérapie pourrait être commercialisée en Europe à condition qu'un nouvel essai clinique de confirmation soit réalisé en parallèle de la commercialisation, un essai qui pourrait être CHART-2.

Notre stratégie est de rencontrer, à l'automne,



le co-rapporteur clinique désigné par l'Agence Européenne du Médicament, une fois que les données de CHART-1 auront été publiées. Si nous obtenons son feu vert à l'issue de cette réunion, nous entreprendrons une consultation scientifique officielle avant la fin de l'année, suivie d'une réunion de pré-soumission et d'enregistrement de la Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché aux environs du second trimestre 2017. Nous vous tiendrons, bien entendu, informés du progrès de cette démarche.

5. Quid de CHART-2 ?

La Food and Drug Administration américaine (FDA) nous a confirmé son accord pour débiter l'étude CHART-2 aux États-Unis. Sur base des résultats de CHART-1, notre intention est de modifier les critères d'inclusion définis dans le protocole de CHART-2 afin de s'adresser aux patients qui présentent un VTD similaire au VTD des patients de CHART-1. En parallèle de la modification du protocole de CHART-2, nous entamerons des démarches en vue d'obtenir, sur base des résultats de CHART-1, le statut de « Breakthrough therapy » pour C-Cure®.

Au-delà des résultats de CHART-1, quelle est la stratégie de notre Société par rapport à C-Cure®, au programme de cardiologie et plus généralement, au reste du portefeuille d'activités ?

Croyons-nous toujours en C-Cure® ? Oui, nous pensons plus que jamais que C-Cure® peut constituer un traitement potentiel pour

l'insuffisance cardiaque. Nous disposons désormais de la preuve que cette technologie est efficace sur un grand nombre de patients et qu'elle améliore significativement leur condition. Comme mentionné précédemment, ces résultats nous poussent à explorer, avec l'AEM, les pistes réglementaires que nous pourrions suivre pour éventuellement obtenir son accord et trouver un partenaire à même d'assurer les développements futurs du produit et de le commercialiser.

Nous avons créé Celyad dans le but d'apporter aux patients des thérapies pionnières. Ces thérapies sont issues de la recherche d'institutions académiques de premier plan, et notre rôle consiste à développer ces thérapies, de la manière la plus efficace possible, afin de traiter les patients qui en ont besoin.

En 2015, nous avons décidé de diversifier notre portefeuille afin de ne pas nous reposer uniquement sur une seule technologie. Cette diversification nous a menés à l'acquisition d'une plateforme technologique en immuno-oncologie, qui s'inscrit dans la lignée des thérapies pionnières que nous souhaitons développer, ciblant des maladies graves au pronostic réservé. Pour des sociétés comme la nôtre, vendre ou acheter des licences ne fait pas exception. Cela fait partie de notre stratégie, de chercher des opportunités, et de constamment évaluer si la valeur ajoutée de notre portefeuille est plus importante avec ou sans partenaire.

Il y a un an et demi, nous avons acquis une plateforme d'oncologie, nous avons progressé dans le développement de notre programme contre le cancer et nous avons établi notre propre savoir-faire dans le domaine. Nous



pensons que, d'ici à la fin de l'année, Celyad deviendra l'un des leaders dans le domaine des CAR-T. Bien entendu, notre programme en est encore à ses débuts mais les résultats obtenus jusqu'ici ainsi que la nature de cette approche thérapeutique nous rendent confiants quant aux chances de succès clinique. En regardant les valorisations des entreprises actives dans le domaine, nous sommes absolument convaincus que nous avons fait un bon choix stratégique.

Trouver un partenaire pour le développement de C-Cure® ne veut pas dire que nous abandonnons C-Cure®. Selon nous, nous associer à un partenaire qui dispose des ressources nécessaires pour financer et commercialiser CHART-2 en Europe, est, selon nous, la meilleure approche pour capitaliser sur les avancées cliniques qui ont été réalisées par Celyad au cours des dix dernières années. En tant qu'entreprise diversifiée, nous devons décider du moment auquel un partenaire pourrait donner encore plus de valeur à nos programmes que nous ne le pourrions. Tandis que nous explorons les pistes de partenariat pour C-Cure®, nous en évaluerons les options et vous tiendrons informés en temps voulu.

Nos prochaines étapes en cardiologie sont donc de faire progresser notre demande d'autorisation de mise sur le marché de C-Cure® en Europe, d'obtenir la qualification « breakthrough » ou « fast-track » aux États-Unis. D'ici à la fin de l'année 2016, nous aurons toutes les cartes en main pour prendre les meilleures décisions pour nos programmes en cardiologie et en oncologie.

Celyad dispose de deux actifs de grande valeur. Nous devons trouver les stratégies qui nous permettront de les développer tous les deux. Nous pensons qu'une fois que nous aurons communiqué les données de CHART-1 à l'ESC, la communauté médicale reconnaîtra cette avancée à sa juste valeur.

J'espère que cette lettre vous aidera à mieux comprendre la logique de l'entreprise qui est de continuer à traiter des maladies graves grâce à des traitements pionniers et révolutionnaires, tout en assurant nos ressources financières.

Je souhaiterais conclure sur les paroles de l'un de nos actionnaires qui m'a dit, à la fin de la semaine passée : « Christophe Colomb est parti à la découverte d'un nouveau passage vers les Indes et il a découvert l'Amérique ! ».

Je souhaiterais également profiter de cette opportunité pour vous remercier, Chers Actionnaires, de nous avoir accordé votre confiance et de nous avoir permis de vivre cette aventure incroyable. Je tiens à remercier spécialement toutes celles et ceux qui ont pris le temps de nous adresser des lettres d'encouragement : ils nous ont rendus plus forts et nous permettent d'avancer chaque jour.

Cordialement,

Christian Homsy