

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

### **A l'occasion des Innovation Days, Collectis dévoile ses nouveaux produits candidats en développement, sa plateforme de chirurgie du génome .HEAL, ainsi que ses capacités de production**

- *Quatre nouveaux produits candidats en cours de développement préclinique : la première cellule CAR-T allogénique bi-spécifique ciblant les tumeurs malignes à cellules B, et trois autres produits candidats pour les tumeurs solides : UCARTMESO (ciblant la mésothéline), UCARTMUC1 (ciblant la mucine 1) et UCARTFAP (ciblant les fibroblastes associés au cancer)*
- *.HEAL, la nouvelle plateforme CSH (cellule souche hématopoïétique) de chirurgie du génome de Collectis est destinée au traitement des maladies monogéniques telles que l'anémie falciforme, les maladies lysosomales (LSD) et les immunodéficiences primaires*
- *Unités de production et de fabrication : de nouvelles capacités pour construire plus d'indépendance vis-à-vis des fabricants externes et augmenter le contrôle sur le process et développement des thérapies géniques et cellulaires*
- *Gamme propriétaire intégrée de technologies d'édition de gènes avec les dispositifs PulseAgile et GeneEngine™; extension des capacités d'électroporation*

**Le 14 juin, 2021 – New York –** Collectis S.A. (NASDAQ: CLLS – Euronext Growth: ALCLS) (la "Société"), une société biopharmaceutique de stade pré-clinique, utilisant ses technologies phares pour développer des produits allogéniques fondés sur l'édition du génome avec un portefeuille de cellules CAR-T allogéniques ingénierées (UCART) dans le domaine de l'immuno-oncologie, et de cellules souches hématopoïétiques (CSH) génétiquement modifiées dans d'autres indications thérapeutiques, a organisé l'événement virtuel *Collectis Innovation Days*, du 24 au 28 mai. En cinq épisodes de 16 à 48 minutes chacun, la Société est revenue sur son portefeuille de produits candidats actuels et a présenté ses nouveaux produits candidats, ses technologies propriétaires et ses unités de fabrication.

Pour visionner les épisodes des *Collectis Innovation Days*, suivez ce [lien](#).

"Au cours des quatre dernières années, en plus du développement clinique de UCART22, UCARTCS1 et UCART123, nous avons avancé le développement de nos nouveaux produits candidats UCART précliniques, ciblant pour la première fois les tumeurs solides. Nous sommes en plus fiers d'annoncer notre plateforme de chirurgie du génome de cellules souches hématopoïétiques (CSH) .HEAL, une nouvelle branche de Collectis consacrée aux maladies monogéniques, telle que l'anémie falciforme. Enfin, nous avons révélé nos usines de fabrication en France et aux États-Unis et dévoilé notre capacité à fabriquer de A à Z nos produits candidats dans nos nouvelles installations de fabrication, répondant aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en France et aux États-Unis, grâce aux meilleures technologies et techniques. Nous sommes impatients de montrer tout leur potentiel au cours des prochaines années, ainsi que présenter de nouvelles données cliniques et translationnelles à l'occasion des conférences médicales à venir." a déclaré le Docteur André Choulika, Directeur Général de Collectis.

## **Collectis a partagé un aperçu de ses essais cliniques et de ceux en partenariat**

A ce jour, plus de 120 patients ont reçu des cellules CAR-T allogéniques utilisant la technologie développée par Collectis, à la fois dans les essais cliniques produits sponsorisés par Collectis et sponsorisés par les sous-licenciés de Collectis, Allogene et Servier.

### **UCARTCS1 pour les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (r/r MM)**

- MELANI-01 est un essai clinique de phase 1 à escalade de doses évaluant le produit candidat UCARTCS1 pour les patients atteints de r/r MM.
- Collectis a présenté ses données translationnelles préliminaires obtenues à partir des premiers patients recrutés pour l'essai MELANI-01 lors de la 24<sup>ème</sup> réunion annuelle de l'*American Society of Gene and Cell Therapy* (ASGCT).
- Les premières données préliminaires valident CS1/SLAMF7 comme cible pour les cellules CAR-T allogéniques dans le myélome multiple. L'expansion et la persistance de UCARTCS1 ont été observées et corrélées à une activité anti-myélome significative, ainsi qu'à des modifications des cytokines sériques. L'essai MELANI-01 recrute actuellement des patients et a enregistré des modifications dans son protocole notamment le redémarrage au niveau de dose -1, des doses plus faibles de chimiothérapie de lymphodéplétion, ce qui pourrait résoudre la lymphopénie et favoriser une expansion supplémentaire ; des exigences accrues en matière de surveillance et de gestion / prophylaxie des infections, et de syndrome de relargage des cytokines (CRS) / lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH).
- Le protocole de l'essai clinique MELANI-01 prévoit de recruter jusqu'à 18 patients maximum dans la période d'escalade de dose et de 12 à 30 patients dans la période d'extension de dose dans la période de phase 1. Actuellement, l'essai clinique MELANI-01 recrute des patients au niveau de dose DL-1, le premier des 3 niveaux de dose prévues.

### **UCART22 pour les patients atteints de leucémie lymphoblastique aigüe à cellules B en rechute ou réfractaire (r/r B-LLA)**

- BALLI-01 est un essai clinique de phase 1 à escalade de doses évaluant le produit candidat UCART22 pour les patients atteints de r/r B-LLA.
- En décembre 2020, des données cliniques préliminaires ont été présentées lors du congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (ASH) :
- Les premières données préliminaires sur un petit nombre de patients ayant reçu UCART22 après un pré-conditionnement à la fludarabine et au cyclophosphamide apporte la preuve de concept pour l'utilisation de produits CAR-T allogéniques ciblant UCART22 dans ce contexte.
- UCART22 a démontré une activité anti-leucémique préliminaire sans toxicité inattendue chez des patients lourdement prétraités atteints de LLA, établissant ainsi la preuve de concept pour ce produit candidat. Il est important de noter que le rétablissement des cellules T du patient s'est produit tôt dans la période de traitement, ce qui suggère que le régime de lymphodéplétion fludarabine, cyclophosphamide et alemtuzumab (FCA), consistant en l'ajout d'alemtuzumab au régime de lymphodéplétion fludarabine, cyclophosphamide, permettra de prolonger la suppression des cellules T de l'hôte, ce qui devrait favoriser l'expansion et la persistance du produit candidat UCART22. Ces cohortes sont actuellement en cours de recrutement.

- Le protocole de l'essai clinique BALLI-01 prévoit de recruter jusqu'à 30 patients dans la période d'escalade de dose et 53 patients dans la période d'expansion de la phase 1/2a. L'essai BALLI-01 recrute actuellement des patients à des niveaux de dose DL2i dans l'escalade de dose de la cohorte de lymphodéplétion FCA, avec au moins un niveau de dose supplémentaire prévu.

### ***UCART123 pour les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique à cellules B en rechute ou réfractaire (r/r B-LAM)***

- AMELI-01 est un essai clinique de phase 1 à escalade de doses évaluant le produit candidat UCART123 pour les patients atteints de r/r B-LAM.
- Comme pour l'essai clinique BALLI-01, AMELI-01 utilise l'escalade de dose à intervalle de probabilité de toxicité modifié (mTPI) pour évaluer les niveaux de dose progressive du produit candidat UCART123 avec des régimes de lymphodéplétion à base de fludarabine-cyclophosphamide ou de fludarabine-cyclophosphamide et d'alemtuzumab pour les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire.
- Le protocole de l'essai clinique AMELI-01 prévoit de recruter jusqu'à 22 patients dans la période d'escalade de doses et de 17 à 37 patients dans la période d'expansion de phase 1. L'essai AMELI-01 recrute actuellement des patients à la dose DL2i dans la cohorte de lymphodéplétion FCA.

### ***Développement préclinique de quatre nouveaux produits candidats ciblant les tumeurs solides***

#### **UCART20x22, le premier produit candidat allogénique CAR-T double pour les tumeurs malignes à cellules B**

- Un dérivé de UCART22, incluant un CAR supplémentaire ciblant CD20 ; un CAR-T allogénique ciblant à la fois CD20 et CD22, tous deux fortement exprimés dans les tumeurs malignes à cellules B.
- UCART20x22 ajoute le CAR ciblant CD20 à UCART22 pour augmenter l'étendue du ciblage des antigènes ; le ciblage simultané de deux antigènes pourrait conduire à une efficacité accrue.
- Cibler à la fois CD20 et CD22 est plus susceptible d'empêcher l'échappement tumoral et constitue une alternative aux produits CAR-T autologues sur le marché ciblant CD19.
- UCART20x22 utilise la technologie TALEN® pour la disruption des gènes CD52 et TRAC, comme UCART22 et UCART123 – incluant donc trois modifications génétiques au total.
- Selon les données précliniques : UCART20x22 (mais pas UCART22) peut tuer les cellules tumorales portant des récepteurs CD20 même en l'absence de l'antigène CD22.

#### **UCARTMESO pour des tumeurs solides exprimant la mésothéline**

- UCARTMESO est un produit candidat de cellules CAR-T allogéniques ciblant la mésothéline.
- La mésothéline est un antigène associé aux tumeurs qui est fortement et constamment exprimé dans le mésothéliome et le cancer du pancréas, et qui est également surexprimé dans des sous-ensembles d'autres tumeurs solides (cancer de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules, cancer de l'estomac, cancer du sein triple négatif).
- Quatre modifications génétiques ont été effectuées : l'inactivation du récepteur TGFβ (TGFB2), pour la résistance au microenvironnement immunosuppresseur ; l'inactivation du TCR pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte ; l'inactivation de CD52 pour prévenir la résistance à un anticorps monoclonal CD52 lymphodéplétant ; et la transduction lentivirale d'un CAR dirigé contre la mésothéline.

- Les données précliniques montrent que les cellules CAR-T MESO modifiées pour TGFBR2 présentent une forte activité antitumorale *in vitro* et *in vivo*.
- Le ciblage de la signalisation de TGFβ pourrait être bénéfique dans de multiples tumeurs solides.

### **UCARTMUC1 pour les cancers épithéliaux exprimant la Mucine 1**

- UCARTMUC1 est une cellule CAR-T allogénique ciblant la Mucine 1 dans le cancer du sein triple négatif et une variété de cancers épithéliaux. Alors que d'autres cibles à la surface de tumeurs solides peuvent poser des problèmes de sûreté du fait de leur expression sur d'autres tissus sains, MUC1 présente un grand intérêt car son expression dans l'épithélium normal est limitée aux membranes apicales. De plus, sa forte glycosylation dans les tissus normaux rend MUC1 indétectable par le CAR MUC1 de Collectis qui ne reconnaît que la forme hypoglycosylée de MUC1 présente sur les cellules cancéreuses.
- UCARTMUC1 incorpore trois inactivations génétiques par TALEN® (les gènes TCR, B2M et PD-1) avec deux insertions géniques (IL-12 et HLA-E). À la place du gène supprimé de la bêta-2 microglobuline (qui fait partie du complexe CMH-1), Collectis a inséré le gène HLA-E pour soustraire les cellules à la détection immunitaire par les cellules NK, ce qui augmente la persistance du CAR-T.
- À la place du gène PD-1, Collectis a inséré le gène IL-12 pour accentuer la destruction des cellules tumorales et attirer d'autres cellules pro-inflammatoires lorsqu'elles sont induites par la liaison des cellules tumorales au CAR MUC1.
- Les données précliniques indiquent que UCARTMUC1 présente une forte expansion intratumorale se traduisant par une activité anti-tumorale préclinique prometteuse *in vivo*.

### **UCARTFAP ciblant les fibroblastes associés au cancer (CAF) dans le microenvironnement tumoral**

- Les CAF sécrètent un certain nombre de facteurs qui constituent des barrières physiques et chimiques empêchant l'activité des cellules T. En réduisant la quantité de CAF, on réduit alors les signaux immunosuppresseurs émis par la tumeur et il est possible de transformer les tumeurs "froides" en tumeurs "chaudes" qui pourront ensuite être ciblées par un traitement à base d'inhibiteurs de points de contrôle.
- En ciblant les fibroblastes associés au cancer, Collectis vise à éroder la barrière physique qui entoure le microenvironnement tumoral et qui empêche l'infiltration des cellules T (et des cellules CAR-T) dans la tumeur.
- L'inactivation du TCR prévient la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et l'inactivation de la bêta-2 microglobuline fournit une résistance aux cellules T du patient.

### **Les sites de fabrication Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) permettent à Collectis de construire une plus grande autonomie et plus de contrôle de ses développements de procédé et de sa production en thérapie génique et cellulaire**

- L'unité de production de 1300 mètres carrés à Paris couvre les opérations de fabrication des matériaux de départ, pour concevoir des banques de cellules, des plasmides ainsi que des ARN messager et des vecteurs. La production de ces matériaux a débuté en novembre 2020.
- Le site de fabrication BPF de 7600 mètres carrés à Raleigh, en Caroline du Nord, a été conçu pour la production clinique et commerciale des produits UCART allogéniques de la Société.

- Collectis pense avoir la capacité d'exécuter 40 lots par an par suite de fabrication, chaque lot générant des dizaines jusqu'à plus de 100 doses en fonction des cellules requises en fonction du poids corporel du patient. De plus, Collectis pense être en mesure de traiter deux produits distincts simultanément lorsque l'installation et la qualification d'isolateurs de la deuxième suite seront terminées, ce qui est planifié d'ici à la fin de l'année. Un espace dans lequel deux suites supplémentaires ainsi qu'une seconde salle de remplissage peuvent être construites, permettant ainsi de traiter simultanément jusqu'à quatre produits distincts.
- Le premier cycle de formation UCART (depuis des cellules de départ au produit pharmaceutique en flacon) s'est achevé en mai 2021. L'installation devrait opérer conformément aux BPF en milieu d'année.
- Après des lots d'ingénierie pour deux produits différents, il est prévu de fabriquer le premier produit clinique BPF d'ici la fin de l'année.

### **La suite intégrée d'édition du génome de Collectis ; expansion des capacités d'électroporation**

- Collectis possède ses propres technologies d'édition du génome, ainsi qu'un important portefeuille de brevets développés sur une période de 21 ans.
- Collectis a développé son propre dispositif d'électroporation breveté *PulseAgile* ainsi que les réactifs et tampons associés, de même que le processus et les formes d'ondes électriques délivrées lors des électroporations. *PulseAgile* permet d'obtenir 96 % de double inactivation génique dans ~1 milliard de cellules T en une seule électroporation, avec un rendement élevé et une reproductibilité de lot à lot.
- La plateforme d'électroporation de Collectis est conçue pour optimiser rapidement les conditions d'introduction de tout type de charge utile dans tout type de cellule, en particulier pour l'édition de gènes.
- Collectis étend ses capacités d'électroporation avec GeneEngine™, un dispositif propriétaire en système clos, polyvalent et robuste, permettant une grande évolutivité grâce à des électroporations répétées dans une seule chambre et capable d'électroporer ~100 milliards de cellules T en 90 minutes.
- De plus, Collectis a capitalisé sur son expertise sur la technologie TALEN® (précision, activité et spécificité) pour développer un nouvel outil permettant la conversion ciblée de la paire de bases C-G en T-A dans l'ADN génomique. Les résultats sont prometteurs en termes d'activité et de spécificité.

### **Collectis dévoile .HEAL, une plateforme de chirurgie du génome pour les maladies génétiques**

- .HEAL est une nouvelle plateforme d'édition du génome, qui s'appuie sur la précision de la technologie TALEN®, pour permettre une inactivation, une insertion et une correction très efficaces des gènes dans les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPCs). Ces nouveaux programmes sont conçus pour les maladies génétiques telles que la drépanocytose (SCD), les maladies lysosomales (LSD) et les immunodéficiences primaires.
- .HEAL dévoile le produit candidat principal TALGlobin01, une thérapie autologue *ex vivo* à base de cellules souches hématopoïétiques CD34+ éditées par TALEN® pour le traitement de la drépanocytose (SCD).
- TalGlobin-01 s'appuie sur la technologie TALEN® pour induire une cassure double brin de l'ADN au niveau du gène HBB responsable des SCD, et sur des particules AAV contenant une matrice de réparation de l'ADN conçue pour corriger la mutation du gène HBB défectueux via les mécanismes de recombinaison homologue. Dans sa configuration actuelle, cette approche permet d'obtenir environ 60 % de correction du gène HBB et moins de 20 % d'inactivation du gène HBB dans les HSPCs de patients atteints de SCD *in vitro*. Cette correction génétique a conduit à une forte

diminution de la fréquence de l'hémoglobine falciforme (HbS) de 90 % à 20 % et à une augmentation de la fréquence d'hémoglobine fonctionnelle atteignant 80% après différenciation érythroïde des HSPCs corrigées *in vitro*.

- Une étude préclinique *in vivo* a montré que les HSPCs corrigées se sont greffées dans la moelle osseuse de souris NSG et ont maintenu jusqu'à 35 % de correction du gène HBB, 16 semaines après la transplantation.

## Maladies lysosomales (LSD)

- Collectis a développé une stratégie d'exon artificiel (ArtEx) pour introduire une copie corrigée d'un gène codant pour l'enzyme défectueuse dans la région intronique d'un gène exprimé dans les cellules myéloïdes. Cette approche éviterait l'effet collatéral potentiel de l'inactivation du gène endogène dans les cellules où le gène corrigé n'a pas été inséré.
- Cette stratégie d'édition ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des LSD car elle permettrait de remédier au manque systémique d'activité des enzymes lysosomales, y compris dans le cerveau, et pourrait être utilisée pour produire virtuellement n'importe quelle enzyme défectueuse responsable de LSD. Il s'agit d'une nouvelle plateforme, dans laquelle un seul TALEN® sûr et bien caractérisé pourrait être utilisé pour traiter différentes maladies du système nerveux central.

## RAG1 SCID

- RAG1 est une enzyme essentielle exprimée temporairement dans le développement précoce des cellules T et B, ce qui rend les approches traditionnelles de thérapie génique difficiles en termes de contrôle spatio-temporel.
- Le Professeur Toni Cathomen (Université de Freiburg), en collaboration avec Collectis, a utilisé la technologie TALEN® dans des CSH pour insérer une copie corrigée du gène dans l'intron1 du gène RAG1 endogène, plaçant l'expression du transgène sous la régulation du promoteur RAG1 endogène. Une insertion réussie a été observée dans ~30 % des cellules souches progénitrices et surtout dans ~20 % des cellules souches hématopoïétiques progénitrices à long terme. Les cellules corrigées exprimaient fortement RAG1 et la différenciation de la lignée des cellules CD34+ n'était pas affectée.

## Syndrome d'hyper IgE

- Toujours en collaboration avec le Professeur Toni Cathomen (Université de Freiburg), Collectis a développé une stratégie applicable aux CSH et aux cellules T, dans laquelle une séquence d'ADN de type sauvage contenant pour les exons 9 à 24 du gène STAT3 est insérée dans une séquence intronique de ce gène afin de restaurer sa fonctionnalité.
- STAT3 est une molécule de transduction du signal qui régit la réponse des cytokines aux signaux extracellulaires. La mutation de STAT3 entraîne le syndrome d'hyper-IgE à dominance STAT3 négative. Le niveau d'expression de STAT3 doit être étroitement régulé pour éviter les défauts immunitaires car deux isoformes, STAT3 $\alpha$  et STAT3 $\beta$ , qui jouent respectivement un rôle oncogène et suppresseur de tumeur, doivent être exprimées dans un certain rapport. Cela rend l'approche traditionnelle de la thérapie génique très difficile.
- En utilisant la technologie TALEN®, l'insertion du gène a pu être réalisée avec une efficacité de 70 %. Il est important de noter que le ratio d'expression des 2 isoformes STAT3 $\alpha$  : STAT3 $\beta$  a été maintenu, ce qui est une étape clé pour restaurer la fonction de STAT3 chez les patients.

## À propos de Collectis

Collectis est une entreprise d'édition du génome, qui développe les premiers produits thérapeutiques d'immunothérapies allogéniques fondées sur des cellules CAR-T, inventant le concept de cellules CAR-T ingénierées sur étagère et prêtes à l'emploi pour le traitement de patients atteints de cancer, et une plateforme permettant de réaliser des modifications génétiques thérapeutiques dans les cellules souches hématopoïétiques dans diverses maladies. En capitalisant sur ses 21 ans d'expertise en ingénierie des génomes, sur sa technologie d'édition du génome TALEN® et sur la technologie pionnière d'électroporation PulseAgile, Collectis développe des produits candidats innovants en utilisant la puissance du système immunitaire pour le traiter des maladies dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits.

Dans le cadre de son engagement dans la recherche de thérapies curatives contre le cancer, Collectis a vocation à développer des produits candidats UCART dirigés vers les besoins médicaux non-satisfaits de patients atteints de certains types de cancer, notamment la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B et le myélome multiple. .HEAL est une nouvelle plateforme axée sur les cellules souches hématopoïétiques pour traiter les troubles sanguins, les immunodéficiences et les maladies de surcharge lysosomales.

Le siège social de Collectis est situé à Paris. Collectis est également implanté à New York et à Raleigh aux États-Unis. Collectis est coté sur le marché Euronext Growth (code : ALCLS) ainsi que sur le Nasdaq Global Market (code : CLLS). Pour en savoir plus, visitez notre site internet : [www.collectis.com](http://www.collectis.com).

Suivez Collectis sur les réseaux sociaux : @collectis, LinkedIn et YouTube.  
TALEN® est une marque déposée, propriété de Collectis.

## Pour plus d'informations, veuillez contacter :

### Contacts média :

Pascalyn Wilson, Director, Communications, 07 76 99 14 33, [media@collectis.com](mailto:media@collectis.com)  
Caroline Carmagnol et Najette Chaib, ALIZE RP, 06 64 18 99 59, [collectis@alizerp.com](mailto:collectis@alizerp.com)

### Contact relations investisseurs :

Eric Dutang, Chief Financial Officer, 646-630-1748, [eric.dutang@collectis.com](mailto:eric.dutang@collectis.com)

## Avertissement

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives sur les objectifs de la Société, qui reposent sur nos estimations et hypothèses actuelles et sur les informations qui nous sont actuellement disponibles, incluant des déclarations sur les nos projets et priorité de recherche et développement, nos efforts de développement sur les projets précliniques, le calendrier et la progression de nos essais cliniques (incluant le recrutement de patients et leurs suivis), le calendrier de présentation de nos données cliniques, la suffisance de nos lots cliniques, le calendrier de construction de notre site à Raleigh en Caroline du Nord, les capacités opérationnelles de nos sites de fabrication. Les déclarations prospectives sont soumises à des risques connus et inconnus, des incertitudes, incluant la durée et la sévérité de la pandémie de COVID-19 et les mesures gouvernementales et réglementaires mises en place pour répondre à cette situation qui évolue, ainsi qu'à d'autres facteurs qui pourraient entraîner des différences matérielles entre nos résultats, performances et accomplissements actuels et les résultats, performances et accomplissements futurs exprimés ou suggérés par les déclarations prospectives. De plus amples informations sur les facteurs de risques qui peuvent affecter l'activité de la société et ses performances financières sont indiquées dans le rapport annuel de Collectis en anglais intitulé « Form 20-F » pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, dans le rapport financier (incluant le rapport de gestion du conseil d'administration) pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 et les documents enregistrés postérieurement par Collectis auprès de la Securities Exchange Commission. Sauf si cela est requis par la réglementation applicable, nous déclinons toute obligation d'actualiser et de publier ces énoncés prospectifs, ou de mettre à jour les raisons pour lesquelles les résultats pourraient différer matériellement de ceux prévus dans les énoncés prospectifs, même si de nouvelles informations étaient disponibles dans le futur.

###