



Document d'Enregistrement

2018

Bone Therapeutics met à la disposition du public une traduction du texte anglais du prospectus tel qu'approuvé. Ce document constitue une traduction fidèle de la version linguistique approuvée par la FSMA :

- i) cette version du prospectus constitue une traduction du texte anglais du prospectus approuvé par la FSMA ;
- ii) la personne qui est désignée comme responsable du contenu du prospectus en application de l'article 61, §1er de la loi prospectus est également responsable du contenu des versions du prospectus qui constituent une traduction de la version approuvée par la FSMA ;
- iii) dans le cadre de leur relation contractuelle avec la Société, les investisseurs peuvent se prévaloir de la version traduite ;
- iv) la version approuvée par la FSMA peut être obtenue gratuitement, sur simple demande à l'adresse suivante :

Bone Therapeutics SA  
À l'attention du département « Relations Investisseurs »  
Rue Auguste Piccard 37  
B-6041 Gosselies  
Belgique  
Tél. : +32 71 12 10 00  
Fax : +32 71 12 10 01  
E-mail : [investorrelations@bonetherapeutics.com](mailto:investorrelations@bonetherapeutics.com)

Investir dans les actions émises comporte un degré de risque élevé. Un investisseur est exposé au risque de perdre tout ou partie de son investissement. Bone Therapeutics est une société de biotechnologie qui réalise des essais cliniques qui n'ont pas encore conduit à la commercialisation de produits et qui n'ont jamais été rentables. Les résultats positifs antérieurs de la phase II ne garantissent pas le succès des études ultérieures, de l'approbation réglementaire et de l'acceptation du marché. Il est souligné qu'à la date du présent Résumé, l'émetteur est d'avis qu'il ne dispose pas d'un fonds de roulement suffisant pour couvrir ses besoins en fonds de roulement au cours des 12 prochains mois. Les investisseurs sont invités à examiner attentivement les informations contenues dans le prospectus complet, en particulier les risques décrits dans la partie "Facteurs de risque". Les investisseurs doivent être en mesure de supporter le risque économique d'un investissement en actions et de subir une perte partielle ou totale de leur investissement.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES</b>	<b>7</b>
1.1	FACTEURS DE RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ	7
1.1.1	<i>Stade précoce de développement</i>	7
1.1.2	<i>Programmes précliniques et cliniques</i>	8
1.1.3	<i>Autorisation et certification</i>	10
1.1.4	<i>Remboursement, commercialisation et facteurs de risqué du marché</i>	12
1.1.5	<i>Facteurs de risqué d'exploitation</i>	14
1.1.6	<i>Propriété intellectuelle</i>	18
1.1.7	<i>Facteurs des risques financiers</i>	21
<b>2</b>	<b>INFORMATION GÉNÉRALE</b>	<b>24</b>
2.1	LANGUE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	24
2.2	PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	24
2.3	LE COMMISSAIRE AUX COMPTES	24
2.4	INFORMATIONS PRÉVISIONNELLES	24
2.5	INFORMATIONS RELATIVES AU MARCHÉ ET AU SECTEUR DE LA SOCIÉTÉ	25
2.6	AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES	25
2.7	DISPONIBILITÉ DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	26
<b>3</b>	<b>INFORMATIONS INCORPORÉES PAR RÉFÉRENCE</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>À PROPOS DE BONE THERAPEUTICS</b>	<b>30</b>
5.1	INFORMATION GÉNÉRALE	30
5.2	ÉVÈNEMENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DU BUSINESS DE BONE THERAPEUTICS	30
5.3	INVESTISSEMENTS	33
5.3.1	<i>SISE et le GIE BOCEGO</i>	34
5.4	PROCÉDURES LÉGALES	35
5.5	CHANGEMENT SUBSTANTIEL DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE DE BONE THERAPEUTICS DEPUIS LE 31 DÉCEMBRE 2017	35
5.6	PERSPECTIVES 2018-2019	36
<b>6</b>	<b>APERÇU DE LA SOCIÉTÉ</b>	<b>37</b>
6.1	ACTIVITÉS DE BONE THERAPEUTICS	37
6.2	MISSION ET STRATÉGIE DE LA SOCIÉTÉ	37
6.3	TECHNOLOGIE	37
6.3.1	<i>ALLOB : produit de thérapie cellulaire allogénique</i>	39
6.3.2	<i>Administration par le biais d'une approche mini-invasive</i>	39
6.3.3	<i>Optimiser le processus de fabrication allogénique</i>	39
6.3.4	<i>PREOB : produit cellulaire autologue (discontinué)</i>	40
6.3.5	<i>JTA-004: un viscosupplément amélioré</i>	41
6.4	PIPELINE CLINIQUE ACTUEL ET PERSPECTIVES 2018/2019	41
6.5	PRINCIPAUX MARCHÉS	43
6.5.1	<i>Fractures avec retard de consolidation</i>	44
6.5.2	<i>Fusion vertébrale</i>	46
6.5.3	<i>Ostéonécrose de la hanche</i>	48
6.6	CADRE RÉGLEMENTAIRE	53
6.6.1	<i>Médicaments et réglementations relatives aux études cliniques</i>	54
6.6.2	<i>Approbation de mise sur le marché</i>	55
6.6.3	<i>Fixation des prix et remboursements</i>	56
6.7	CONTRATS IMPORTANTS	56
6.7.1	<i>Convention d'actionnaires relative à SCTS</i>	56
6.7.2	<i>Accord de licence conclu entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevets ULB-028</i>	57

6.7.3	Accord de copropriété entre l'Université libre de Bruxelles (ULB), l'Université de Liège (ULg)-Patrimoine, le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Liège et la Société concernant la famille de brevets ULB-061 .....	57
6.7.4	Accord de licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002.....	58
6.7.5	Accord entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-011.....	59
6.7.6	Accord de sous-licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-073.....	60
6.7.7	Accord de sous-licence entre SCTS et la Société en ce qui concerne le membre EP de la famille de brevets ULB-028.....	60
6.7.8	Accord de sous-licence entre la Société et SCTS concernant les familles de brevet BPBONE-001 & 002 ....	61
6.7.9	Accord de licence entre la Société et Asahi Kasei Corporation (AKC).....	61
6.8	COLLABORATIONS .....	62
6.8.1	Les collaborations industrielles.....	62
6.8.2	Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques.....	62
6.9	ACCORDS DE FINANCEMENT .....	63
6.10	AIDES ET SUBVENTIONS .....	65
6.10.1	Bone Therapeutics .....	65
6.10.2	Skeletal cell therapy support (SCTS) .....	70
6.11	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	73
6.11.1	Brevets et dépôts de brevet en propriété ou concédés sous licence à la Société.....	73
6.11.2	Marques et modèles.....	77
6.11.3	Désignation de médicament orphelin.....	77
6.12	FABRICATION.....	77
6.13	TECHNOLOGIE DE L'INFORMATION .....	79
6.14	ASSURANCE .....	80
<b>7</b>	<b>STRUCTURE ORGANISATIONNELLE .....</b>	<b>81</b>
7.1	ORGANIGRAMME.....	81
7.2	PARTICIPATIONS.....	81
<b>8</b>	<b>PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS .....</b>	<b>83</b>
8.1	ENVIRONNEMENT ET SANTÉ & SÉCURITÉ .....	83
8.2	PROPRIÉTÉS ET ÉQUIPEMENT .....	83
8.3	INVESTISSEMENTS.....	84
<b>9</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX .....</b>	<b>85</b>
9.1	ÉTAT CONSOLIDÉ IFRS DE LA VARIATION DES CAPITAUX PROPRES .....	85
9.2	TITRES ÉMIS PAR LA SOCIÉTÉ.....	85
9.3	APERÇU DU FINANCEMENT .....	85
<b>10</b>	<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES .....</b>	<b>87</b>
10.1	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	87
10.2	FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT, DES BREVETS ET DES LICENCES.....	87
<b>11</b>	<b>THÉRAPIE CELLULAIRE : TENDANCE DU MARCHÉ.....</b>	<b>88</b>
11.1	LA THÉRAPIE CELLULAIRE.....	88
11.2	ORTHOPÉDIE .....	88
11.3	APPROCHE MINI-INVASIVE.....	89
11.4	ARTHROSES.....	89
<b>12</b>	<b>GOVERNANCE D'ENTREPRISE.....</b>	<b>90</b>
12.1	GÉNÉRALITÉS.....	90
12.2	CONFORMITÉ AVEC LE CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	90
12.3	CONSEIL D'ADMINISTRATION .....	90
12.3.1	Composition du Conseil d'administration .....	90
12.3.2	Autres mandats .....	96
12.3.3	Rapport d'activités.....	98

12.3.4	Évaluation de la performance du Conseil d'administration.....	99
12.3.5	Comités au sein du Conseil d'administration.....	101
12.4	ÉQUIPE DE DIRECTION.....	105
12.4.1	Généralités.....	105
12.4.2	L'équipe de direction.....	105
12.4.3	Activités.....	108
12.5	COMITÉ CONSULTATIF SCIENTIFIQUE.....	108
12.5.1	Rôle.....	108
12.5.2	Composition.....	109
12.6	CONTRÔLE INTERNE ET SYSTÈMES DE GESTION DES RISQUES.....	110
12.6.1	Environnement de contrôle.....	110
12.6.2	Analyse de risques.....	111
12.6.3	Gestion du risque financier.....	111
12.6.4	Contrôles, supervision et actions correctives.....	112
12.7	RÉGLEMENTATION RELATIVE AUX ABUS DE MARCHÉ.....	112
12.8	RAPPORT DE RÉMUNÉRATION.....	112
12.8.1	Procédure.....	112
12.8.2	Politique de rémunération.....	113
<b>13</b>	<b>TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES.....</b>	<b>121</b>
13.1.1	Généralités.....	121
13.1.2	Conflits d'intérêts des membres du Conseil d'administration.....	121
	ÉVALUATION DES OBJECTIFS 2016 ET DES OBJECTIFS 2017.....	122
13.1.3	Conflits d'intérêts existants avec des membres du Conseil d'administration et de l'équipe de direction 123	
13.1.4	Opérations avec des parties liées.....	123
13.1.5	Transactions avec des sociétés liées.....	124
<b>14</b>	<b>PERSONNEL.....</b>	<b>125</b>
14.1	NOMBRE D'EMPLOYÉS.....	125
14.2	ACCORD PRÉVOYANT UNE PARTICIPATION DES EMPLOYÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ.....	125
<b>15</b>	<b>ACTIONS ET ACTIONNAIRES.....</b>	<b>126</b>
15.1	HISTORIQUE DU CAPITAL — AUGMENTATION DE CAPITAL ET ÉMISSION D' ACTIONS.....	126
15.1.1	Titres émis par la Société.....	126
15.1.2	Historique du capital.....	126
15.2	UTILISATION DU CAPITAL AUTORISÉ.....	130
15.3	MODIFICATIONS DU CAPITAL.....	130
15.3.1	Modification du capital social décidée par les actionnaires.....	130
15.3.2	Augmentation de capital décidée par le Conseil d'administration.....	130
15.4	PLANS DE WARRANTS.....	131
15.4.1	Les plans de warrants.....	131
15.4.2	Résumé des termes et conditions des différents plans.....	132
15.5	LISTE DES ÉLÉMENTS QUI, PAR LEUR NATURE, AURAIT DES CONSÉQUENCES EN CAS D'UNE OFFRE PUBLIQUE D'ACQUISITION SUR LA SOCIÉTÉ	133
15.6	DÉCLARATION DE TRANSPARENCE.....	135
15.7	ACTIONNAIRES.....	135
15.8	DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES.....	135
15.8.1	Dividendes.....	135
15.8.2	Politique de dividendes.....	136
<b>16</b>	<b>STATUTS COORDONNÉS DE LA SOCIÉTÉ.....</b>	<b>137</b>
16.1	L'OBJET SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ.....	137
16.2	MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE.....	137
16.3	DROITS, PRIVILÈGES ET RESTRICTIONS ATTACHÉS À CHAQUE CATÉGORIE D' ACTIONS EXISTANTES.....	137
16.3.1	Droits de souscription préférentielle.....	137
16.3.2	Droits de vote.....	138

16.3.3	<i>Droits de nomination</i> .....	139
16.3.4	<i>Dissolution et liquidation</i> .....	139
16.4	ASSEMBLÉES GÉNÉRALES ORDINAIRES ET EXTRAORDINAIRES .....	140
16.4.1	<i>Droits de participation à l'Assemblée générale des actionnaires et droits de vote</i> .....	140
16.5	DESCRIPTION DE TOUTE DISPOSITION DE L'ACTE CONSTITUTIF DES STATUTS, D'UNE CHARTE OU D'UN RÈGLEMENT DE L'ÉMETTEUR QUI POURRAIT AVOIR POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFÉRER OU D'EMPÊCHER UN CHANGEMENT DU CONTRÔLE QUI S'EXERCE SUR LA SOCIÉTÉ	143
16.6	OBLIGATION DE TRANSPARENCE .....	143
<b>17</b>	<b>APPENDIX A — ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS</b> .....	<b>145</b>
<b>18</b>	<b>APPENDIX B – STATUTS COORDONNES (DOCUMENT OFFICIEL)</b> .....	<b>151</b>

# 1 FACTEURS DE RISQUES

## 1.1 Facteurs de risques liés à l'activité de la Société

### 1.1.1 *Stade précoce de développement*

- 1.1.1.1 La Société est à un stade précoce de développement et n'a encore commercialisé aucun de ses produits

Développement clinique — En Europe, la Société a acquis une certaine expérience clinique dans le domaine des produits de thérapie cellulaire allogéniques (cellules prélevées sur des donneurs sains — ALLOB). Les produits candidats relatifs à la plateforme ALLOB sont à un stade précoce de développement clinique, à savoir en Phase I/IIA. Aux USA, la Société ne dispose d'aucune expérience clinique et dispose d'une expérience limitée en ce qui concerne la réglementation. Les produits candidats de la Société sont susceptibles de ne jamais connaître les succès commerciaux escomptés, dans la mesure où le succès des produits de thérapie cellulaire de la Société est soumis aux risques et failles inhérents au développement de produits fondés sur de nouvelles technologies. Ces risques incluent, sans toutefois s'y limiter, la difficulté propre à l'évitement des effets secondaires indésirables ainsi que des problèmes non anticipés concernant le développement, les essais, la conformité aux règlements du produit ainsi que les coûts et dépenses additionnels susceptibles de dépasser les estimations actuelles.

Développement commercial — Les produits certifiés résultant des recherches de la Société peuvent très bien ne pas être commercialisés pendant de nombreuses années, voire ne jamais être commercialisés. La Société n'a encore jamais commercialisé aucun de ses produits dans la mesure où ses produits candidats continuent de faire l'objet d'études cliniques et peuvent ne rencontrer aucun succès dans leur développement commercial. Les produits à succès requièrent un développement et des investissements significatifs, y compris des tests visant à prouver leur sécurité et leur efficacité en général, mais aussi sur le plan des coûts notamment, et ce, préalablement à leur commercialisation. Des efforts et des investissements supplémentaires seront nécessaires afin de garantir un accroissement fructueux de ses capacités de production et d'apporter du support au déploiement commercial de ses produits. De plus, les problèmes rencontrés en lien avec le développement et l'utilisation de nouvelles technologies, et le contexte concurrentiel dans lequel opère la Société sont susceptibles de limiter la possibilité pour la Société de développer des produits constituant une réussite commerciale. De plus, la Société ne prévoit pas de générer un chiffre d'affaires provenant de ventes de tels produits dans un avenir proche.

- 1.1.1.2 L'historique d'exploitation limité de la Société permet difficilement à l'investisseur potentiel d'évaluer le succès des activités de la Société à ce jour et d'évaluer sa viabilité future

La Société a été créée en 2006, son historique d'exploitation est de ce fait limité. Jusqu'à présent, les activités de la Société ont été limitées à la recherche de financement, à la planification des activités, au développement de sa technologie, à l'identification de produits candidats potentiels, et à la réalisation d'études précliniques et cliniques. La Société n'a pas encore démontré sa capacité à obtenir des autorisations de mise sur le marché ou à conduire des activités commerciales et de marketing nécessaire pour assurer la réussite de la commercialisation de produits. Par ailleurs, compte tenu de son historique d'exploitation limité, la Société est susceptible de devoir faire face à des dépenses, des difficultés, des complications et des retards imprévus, ainsi que d'autres facteurs connus et inconnus. Dans le cas où la Société parviendrait à franchir toutes les étapes d'un processus d'approbation pour l'un de ses produits candidats, la Société pourrait envisager de modifier l'optique de recherche et de développement (R&D) qui est actuellement celle poursuivie pour envisager une approche plus commerciale. La Société pourrait ne rencontrer aucun succès dans cette transition ou pourrait devoir faire face à des coûts supérieurs à ceux attendus, ce qui aurait un effet indésirable sur les activités, les perspectives, la santé financière et les résultats d'exploitation de la Société.

### 1.1.1.3 L'absence de produits similaires de thérapie cellulaire sur le marché induit un certain nombre de facteurs d'incertitude

Les traitements existants (pour lesquels la Société vise à développer une alternative par le biais de(s) produit(s) candidat(s) fondé(s) sur la technologie cellulaire) sont souvent des techniques anciennes douloureuses et invasives. La thérapie cellulaire constitue, en revanche, une technologie médicale émergente, dans laquelle peu de produits se sont avérés bénéfiques, sûrs et efficaces, et où, en outre, peu ont obtenu d'autorisation de mise sur le marché. En général, le stade précoce de la technologie, et par conséquent, le manque de pratiques et de repères établis, créent une certaine incertitude quant aux perspectives. Par ailleurs, il existe certains risques de rencontrer des problèmes impossibles à anticiper, à chaque stade de la vie du produit, liés à son développement, aux réglementations, aux autorisations, aux remboursements, à l'acceptation du marché et ses utilisations.

Il est à noter que, tout particulièrement dans le domaine orthopédique, les produits de thérapie cellulaire innovants de la Société constitueraient un nouveau modèle de traitement si leur mise sur le marché est un jour autorisée. À sa connaissance, la Société est la seule entreprise clinique à développer des produits de thérapie cellulaire à base de cellules osseuses différenciées pour le traitement de maladies orthopédiques. Cependant, d'autres sociétés développent des solutions innovantes similaires avec l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (indifférenciées) souvent associées à des matrices de support composées d'os de cadavre humain ou d'autres matériaux. Pour chacune des principales indications adressées par la Société, les concurrents les plus éminents sont décrits dans le chapitre 5 «Aperçu de la Société» (section 6.5) de ce document. Jusqu'à présent, il n'existe aucun produit similaire qui a reçu une autorisation de commercialisation. L'absence de produits similaires induit une incertitude à propos de l'enregistrement, du remboursement et des chiffres d'affaires des produits candidats relevant de la plateforme ALLOB et leur acceptation par les régulateurs, tiers-payants, médecins et patients. La Société n'est pas en mesure de fournir une quelconque garantie quant à sa capacité à faire face aux facteurs inconnus susceptibles d'avoir un effet indésirable sur les activités, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

### 1.1.2 Programmes précliniques et cliniques

#### 1.1.2.1 Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques strictes dont le démarrage, le calendrier, le nombre et les résultats sont incertains et pourraient retarder considérablement, voire empêcher, la commercialisation des produits

Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques strictes, dont le démarrage, le calendrier, le nombre et les résultats sont incertains. Ceux-ci pourraient retarder considérablement, voire empêcher, la commercialisation des produits candidats. Les études cliniques peuvent être retardées pour diverses raisons incluant, entre autres, des retards dans l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires pour entamer une étude clinique, des négociations difficiles avec des organismes de recherche clinique, des organisations de fabrication sous contrat ou avec les sites d'étude clinique, dans l'obtention de l'agrément de la part de l'Autorité compétente, dans le recrutement de patients ayant le profil souhaité pour participer à une étude, dans la difficulté de voir les patients aller jusqu'au bout de l'étude ou de les voir se présenter pour le suivi, l'approvisionnement malaisé en fournitures et/ou matières premières pour les études cliniques, des sites cliniques renonçant à leur participation, la souscription par la Société d'assurances cliniques adaptées aux études cliniques. En sachant aussi que les études cliniques liées aux maladies orthopédiques requièrent des études plus longues et étendues sur des périodes accrues pouvant aller jusqu'à 24 mois. De nombreux facteurs ont une influence sur le recrutement des patients, à savoir, entre autres, la taille et la nature de la population de patients, en particulier pour les indications moins courantes telles que l'ostéonécrose et les fractures non consolidées qui pourraient entraîner un taux de recrutement des patients plus lent que prévu, la distance à parcourir pour se rendre sur le site clinique, les critères de sélection pour les études cliniques, la mise en concurrence d'études cliniques, la perception des cliniciens et des patients sur les avantages potentiels du produit par rapport à d'autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit susceptible d'agrément pour les indications ciblées par la Société, et si l'organisation de l'étude clinique implique une comparaison ou non avec un placebo ou une norme de soin. Si la Société ne parvient

pas à recruter le nombre voulu de participants pour les études, celles-ci pourraient ne pas se réaliser comme prévu ou pourraient être plus onéreuses, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur les activités, les perspectives, la solidité financière et les résultats d'exploitation de la Société.

#### 1.1.2.2 Issue incertaine des études cliniques

Les produits de thérapie cellulaire de la Société sont hautement innovants et basés sur la différenciation *ex vivo* des cellules de moelle osseuse humaines en vue de produire des cellules formant de l'os. Bien que les résultats cliniques de Phase II concernant l'usage de ces cellules différenciées dans le traitement des fractures avec retard de consolidation et dans les procédures de fusion vertébrale soient largement encourageants quant à leurs grandes sécurité et efficacité, résultats statistiques et cliniques à l'appui, le succès de ces études ne peut pas être garanti comme démontré par l'étude de phase III sur l'ostéonécrose avec PREOB et pourrait ne pas conduire à des produits thérapeutiques efficaces. Une déclaration similaire peut être faite pour le viscosupplément en cours de développement, JTA-004, car les résultats prometteurs de l'étude de phase IIB sur l'arthrose du genou ne justifient pas un résultat positif pour l'étude de phase III de suivi.

Si des effets secondaires indésirables graves sont identifiés pour un de ses produits candidats, la Société pourrait devoir abandonner ou limiter le développement de ce produit candidat, ce qui pourrait aussi retarder, limiter ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché, ou, si l'autorisation a été octroyée pour le produit candidat, son retrait du marché, l'inclusion d'avertissements de sécurité ou encore des restrictions de vente pourraient être imposés.

Même si les produits candidats de thérapie de la plateforme ALLOB sont inclus dans les programmes cliniques, tous les effets secondaires des produits candidats ne sont pas connus ni prévisibles. Des effets secondaires majeurs inattendus pour l'un des produits candidats de la Société pourraient être constatés, soit au cours de son développement clinique, soit — s'il a déjà été autorisé par les Autorités Compétentes — après la mise sur le marché du produit approuvé. Alors que les études cliniques menées par la Société pour ses produits candidats ont jusqu'à ce jour démontré un profil de sécurité acceptable, les résultats des futures études pourraient ne pas étayer cette conclusion. Des effets secondaires indésirables pourraient empêcher la Société ou l'un de ses futurs partenaires potentiels d'obtenir ou conserver l'accès au marché et l'acceptation sur le marché du produit visé ou ceux-ci pourraient sensiblement augmenter les coûts et les frais de commercialisation, ce qui aurait un impact négatif sur les activités, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

#### 1.1.2.3 L'environnement concurrentiel de la Société est caractérisé par des changements technologiques rapides et une complexité qui pourraient être susceptibles de limiter, voire d'éliminer les débouchés commerciaux de ses produits candidats

Le caractère continuellement changeant du paysage concurrentiel est incontournable dans le secteur des soins de santé. La Société est en concurrence avec d'autres entreprises des points de vue suivants : technologie, gamme de produits, domaine thérapeutique, propriété intellectuelle, zone de chalandise et délais de commercialisation ou autres facteurs. Le succès de la Société dépend, entre autres, de sa capacité à se créer une position concurrentielle tenant compte de tous ces facteurs. La Société estime que ses principaux avantages concurrentiels sont son expertise et son savoir-faire dans le domaine de la thérapie cellulaire en général et dans celui des thérapies cellulaires pour les maladies osseuses en particulier, mais également la qualité (c'est-à-dire, l'efficacité et la sécurité) de ses produits candidats, l'efficacité et la solidité de ses procédés de fabrication, la technique minimalement invasive suivant laquelle ses produits sont administrés et le choix des indications (à savoir les besoins médicaux non satisfaits dans les domaines des maladies osseuses et orthopédiques). Cependant, les concurrents de la Société peuvent disposer de ressources financières, humaines et autres supérieures à celles de la Société.

Bien que la thérapie cellulaire ne soit encore qu'une technologie médicale émergente, et qu'à ce jour la Société n'est encore confrontée à aucune concurrence pour des produits similaires sur ses marchés cibles, les marchés des traitements sont en général très concurrentiels et les domaines d'activité de la Société sont caractérisés par une innovation croissante. Aucune garantie ne peut être donnée quant au fait que des concurrents ne travaillent

pas actuellement, ou ne travailleront pas dans le futur, au développement de technologies et de produits d'une efficacité, d'une sûreté et/ou d'une rentabilité égale ou supérieure à celle de la Société.

#### 1.1.2.4 L'incapacité à identifier, développer et commercialiser fructueusement des produits ou de nouveaux produits candidats pourrait entraver le potentiel de croissance de la Société

L'objectif principal de la Société est de poursuivre ses études cliniques et, finalement, d'obtenir un agrément pour ses produits candidats pour les fractures en retard de consolidation, la fusion vertébrale pour les maladies dégénératives de la colonne vertébrale (ALLOB) et l'arthrose du genou (JTA-004). La Société gère, par ailleurs, des programmes de recherche préclinique, et développe de nouveaux produits candidats. La Société a l'intention de tirer parti de sa capacité de recherche préclinique, son savoir-faire clinique et sa capacité de production en vue d'élargir son portefeuille de produits de manière à y intégrer des indications pour lesquelles elle estime que ses produits présentent un potentiel thérapeutique. Les données accumulées devraient permettre de réduire le temps et les coûts associés aux études cliniques à un stade précoce pour les maladies et troubles supplémentaires. Cependant, l'identification, la sélection et le développement de produits prometteurs ou de produits candidats supplémentaires requièrent des ressources supplémentaires, qu'un produit ou produit candidat soit finalement identifié ou pas. De plus, le défaut de repères dans le domaine des thérapies régénératives en général et la thérapie cellulaire en particulier empêche la Société de s'appuyer sur des précédents existants concernant ce genre d'identification, de sélection et de développement. Le succès de la stratégie de la Société dépend en partie de sa capacité à identifier, sélectionner et développer de tels produits.

#### 1.1.3 Autorisation et certification

##### 1.1.3.1 Pratiquement tous les aspects de l'activité de la Société sont soumis à une réglementation lourde

##### *Risques liés à la réglementation concernant les activités actuelles de développement clinique*

Le produit candidat de la Société, ALLOB, est un produit de thérapie innovants (classés ATMP) qui a été développé dans le respect de la législation européenne et classé comme produit issu de l'ingénierie tissulaire dans le cadre réglementaire européen concernant les médicaments de thérapie innovante en Europe (Règlement 1394/2007). Aux États-Unis, ALLOB sera soumis au règlement concernant les demandes de licence pour produit biologique (BLA). Au Japon, ALLOB sera soumis à la législation récemment approuvée concernant la médecine régénérative autorisant une commercialisation conditionnelle au terme d'études cliniques de Phase II. Les essais, le stockage et la distribution de tissus et cellules d'origine humaine (destinés au corps humain) et de produits fabriqués dérivés de tissus et cellules d'origine humaine (destinés au corps humain) font l'objet d'une réglementation spécifique (en Europe, par la Directive 2004/23/CE transposée en lois nationales).

La Société est enregistrée en tant qu'« établissement de tissus » (selon la RD2 belge du 28 septembre 2009 et la loi belge du 19 décembre 2008 transposant la directive). En outre, le site de fabrication de la Société a été inspecté par les Autorités Compétentes régionales (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé, Belgique) et est enregistré comme « Établissement pharmaceutique » et accrédité comme installation « BPF ».

La Société a obtenu un agrément de la part des Agences de Réglementation et des Comités d'éthique de plusieurs pays européens pour ses études cliniques concernant ALLOB et JTA-004. Cependant, ces agréments valent uniquement pour les études cliniques. La Société n'a pas encore reçu d'autorisations en vue de la commercialisation des produits.

##### *Risques liés à la réglementation pour les futures activités de réglementation*

Le secteur international biopharmaceutique est hautement réglementé par les organismes gouvernementaux (ci-après les « Autorités Compétentes »), lesquels imposent des exigences très lourdes couvrant pratiquement tous les aspects des activités de la Société : R&D, fabrication, études précliniques et cliniques, étiquetage, marketing, vente, manutention, transport et stockage de matières premières d'origine humaine, tenue des dossiers, promotion et calcul des coûts de ses programmes de recherche et produits candidats. Dans tous les pays où la Société agit, ou bien l'un de ses partenaires ou titulaires de licences, ceux-ci sont tenus de respecter

les normes et les lois imposées par les Autorités locales compétentes. Les Autorités Compétentes sont, entre autres, l'Agence européenne des Médicaments (« EMA ») dans l'Union européenne, les Autorités nationales compétentes et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux États-Unis.

La Société est tenue de respecter et d'être constamment en règle vis-à-vis des normes imposées par les Autorités Compétentes, lesquelles font régulièrement l'objet d'évaluations régulières susceptibles de se traduire par des changements dans les législations en vigueur.

Les normes imposées par une Autorité compétente et la procédure d'obtention des autorisations pour les études cliniques peuvent différer d'un pays à l'autre et pour l'autorisation de mise sur le marché idem (sauf pour la procédure d'approbation des produits de thérapie cellulaire de la société en Europe, où l'autorisation de commercialisation résulte d'une procédure centralisée alors que pour son viscosupplément non cellulaire, JTA-004, il peut être nécessaire de suivre une procédure décentralisée), entre autres, en termes de timing, de coûts spécifiques et d'efforts nécessaires pour mener ces procédures à bien, dont notamment les procédures de déclaration. De plus, la Société est incapable de prédire les différentes raisons pour lesquelles l'agrément des études cliniques par l'Autorité compétente peut être refusé, retardé ou suspendu, ou retiré. À défaut de respecter les normes prescrites par les Autorités Compétentes dans des délais brefs, la Société pourrait subir des retards importants dans le développement ou la commercialisation, devoir faire face à des coûts supplémentaires, le refus, la suspension ou le retrait de ses autorisations ou agréments, avec pour corollaire un impact négatif sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

Bien que les cadres réglementaires de base pour les médicaments à base de cellules soient déjà en place en Europe et aux États-Unis, l'expérience réglementaire pour ce type de produits est limitée, et par conséquent l'interprétation de ces cadres peut parfois être difficile à anticiper et les cadres réglementaires eux-mêmes continueront à évoluer. L'EMA et la FDA publient régulièrement de nouvelles directives.

L'évaluation de l'efficacité des produits impose, en règle générale, des périodes d'étude clinique plus longues. Par conséquent, le processus de développement est généralement plus long et plus onéreux que le développement de médicaments dans les autres secteurs ainsi que celui des dispositifs médicaux en orthopédie.

#### 1.1.3.2 Si la Société obtient un agrément pour un produit candidat, le produit restera soumis aux obligations réglementaires en vigueur

Une fois commercialisés, les produits peuvent faire l'objet d'études de sécurité post-autorisation ou d'autres activités de type pharmacovigilance ou de biovigilance, de restrictions d'utilisation, ou bien ils peuvent être retirés du marché pour des raisons diverses, notamment un danger ou une inefficacité démontrés, ou à la suite d'une utilisation au sein d'une population plus large et éventuellement différente de la population de l'étude, et ce, préalablement à la commercialisation du produit. Les lignes directrices pour l'agrément peuvent changer pendant la période de développement et d'évaluation, invalidant à divers degrés la stratégie de développement. Ce qui est encore plus vrai en raison du stade peu avancé et l'absence de points de repère dans le domaine dans lequel la Société exerce ses activités et qui peut encore subir des modifications réglementaires importantes. Ces facteurs peuvent provoquer des retards importants, accroître le coût des essais, modifier considérablement les hypothèses commerciales, voire déboucher sur un refus d'autorisation de commercialisation.

Même si la Société se voit octroyer l'agrément requis par une Autorité compétente dans une région ou un pays spécifique, celui-ci peut s'accompagner de restrictions importantes quant aux usages indiqués ou à la commercialisation du produit. En outre, l'Autorité compétente peut imposer le respect de dispositions courantes pour des études post-autorisation ou de surveillance post-commercialisation potentiellement coûteuses.

#### 1.1.3.3 La Société fera l'objet d'une surveillance de marché de la part de la FDA, de l'EMA et d'autres Autorités Compétentes en matière de conformité avec les règles interdisant toute publicité de ses produits dans un but autre que celui pour lequel il a été agréé

La post-autorisation des produits de la Société peut présenter des profils d'efficacité et de sécurité différents de ceux illustrés par les données cliniques qui ont fondé l'autorisation de tester ou commercialiser de tels produits. Un tel cas de figure pourrait déboucher sur le retrait ou la suspension de l'agrément, ce qui pourrait

avoir un impact négatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses bénéfices d'exploitation ou ses flux de trésorerie.

#### 1.1.3.4 Fabrication — Maintien d'une haute qualité de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et autres règles industrielles – Scale-up

La Société dispose de sa propre convention de Bonnes Pratiques de Fabrication et de trois licences de fabrication et de distribution intra-UE octroyées par les Autorités Compétentes en Belgique pour son site actuel de production. Néanmoins, la Société doit toujours être parfaitement en règle avec les normes d'application. La Société et ses tiers fournisseurs clés actuels et à venir doivent se conformer en permanence aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et à la réglementation correspondante mise en place par les Autorités Compétentes. La mise en conformité avec cette réglementation exige de la Société et de ses fournisseurs un important investissement en temps, en argent et en énergie dans différents domaines de la conception et la mise au point, des études, de la production, de la tenue des dossiers et du contrôle de qualité, pour faire en sorte que les produits satisfassent aux exigences techniques et administratives applicables. Le non-respect de ces exigences pourrait déboucher sur une exécution forcée à l'encontre de la Société, y compris la saisie de produits et l'interruption de la production. L'un quelconque de ces fournisseurs tiers et la Société elle-même peuvent, par ailleurs, faire l'objet d'audits de la part des Autorités Compétentes. Si l'un des fournisseurs tiers ou la Société elle-même manque au respect des BPF ou d'autres réglementations en vigueur en matière de fabrication, la Société pourrait se trouver dans l'impossibilité de développer et de commercialiser les produits.

Le processus de fabrication de l'entreprise implique la manipulation, le transport et le stockage de matières premières d'origine humaine et la transformation de tissus provenant du corps humain en produit thérapeutique. La Société a obtenu une licence de banque de tissus pour la manipulation de matières premières biologiques autologues d'origine humaine et une licence de banque de tissus pour opérer avec des banques de tissus d'hôpitaux de matières premières biologiques allogéniques d'origine humaine. Pour garantir le maintien d'une telle licence, la Société est tenue de se conformer à la réglementation en vigueur à cet égard. En outre, la législation applicable relative à la manipulation et au transport de tissus provenant du corps humain varie entre les différentes juridictions au sein desquelles la Société pourrait envisager d'établir ses activités, ce qui pourrait constituer des entraves à la délocalisation et aux possibilités d'exportation.

De plus, en collaboration avec sa filiale SCTS (Skeletal Cell Therapy Support), la Société entend augmenter sa capacité de production, dans l'optique de satisfaire la demande du marché, dans le cas où la commercialisation de ses produits serait autorisée, par la construction d'une nouvelle infrastructure de production. La Société a maintenant complété et validé en 2017 la deuxième phase comprenant les deux premières zones de production. Les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles) ont été validées et inspectées par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Le certificat GMP a été délivré par l'AFMPS le 19 décembre 2017. La Société pourrait ne pas être en mesure de procéder à cette expansion dans les temps ou les limites budgétaires, ou ne pas obtenir, du tout ou à temps, les autorisations administratives requises pour procéder à une telle expansion. Dans l'éventualité où elle n'obtiendrait pas à temps ou pas du tout les autorisations requises, la Société serait dans l'incapacité de répondre à la demande pour ses produits. La société peut rencontrer des difficultés à trouver des sites adaptés ou des conditions locatives de tels sites qui soient commercialement raisonnables. Enfin, la Société peut rencontrer des difficultés à fournir des matières premières biologiques d'origine humaine en quantité suffisante.

#### 1.1.4 Remboursement, commercialisation et facteurs de risqué du marché

##### 1.1.4.1 Le succès commercial futur des produits candidats de la Société dépendra de l'accueil que leur réserveront les tiers-payants, les médecins, les patients et la communauté médicale en général

À ce jour, la Société ne dispose d'aucun produit autorisé pour la commercialisation, les produits candidats de la Société sont en différentes phases d'études cliniques et la Société peut très bien ne jamais voir aucun de ses produits commercialisés. Même les produits candidats de Phase III des programmes cliniques requièrent des études cliniques supplémentaires, un examen réglementaire, des autorisations de mise sur le marché, des efforts

de marketing significatifs et des investissements lourds avant qu'ils ne soient susceptibles de permettre à la Société de générer du chiffre d'affaires.

Les données cliniques sont souvent susceptibles d'interprétations et analyses diverses, aussi peut-il arriver qu'un produit, bien qu'il ait donné des résultats satisfaisants lors des études cliniques, n'obtienne pas l'agrément nécessaire pour sa commercialisation. Compte tenu du risque inhérent au développement des produits biopharmaceutiques subsiste le risque de ne pas voir aboutir le développement ou la commercialisation de certains ou tous les produits.

De plus, une fois introduits sur le marché, les produits de la Société peuvent ne pas rencontrer le niveau d'acceptation requis par les tiers-payants, les médecins, les patients et la communauté médicale en général ne pas voir les avantages des produits.

Le nombre limité de publications scientifiques concernant la technologie à base de cellules utilisée pour développer les produits de la Société pourrait ternir l'image des produits de la Société, la perception de leurs avantages, de leur efficacité ou de leur sécurité. Les efforts destinés à faire comprendre à la communauté médicale et aux tiers-payants les avantages des produits de la Société peuvent requérir des ressources considérables et peuvent ne jamais donner le résultat escompté, avec pour résultat l'impossibilité pour la Société de générer des recettes suffisantes, voire des bénéfices.

En particulier pour ce qui est des cellules allogéniques, les préoccupations de sécurité concernant les matières premières d'origine humaine sont susceptibles d'amoindrir la capacité des produits de la Société à générer du chiffre d'affaires. À l'avenir, des manifestations ou des études médicales pourraient soulever ou confirmer des soupçons quant à la sécurité des matières premières de la Société ou de tiers, avec pour corollaire, un effet négatif sur la perception qu'a le public de l'ensemble des produits d'origine humaine ou animale et des filières d'approvisionnement. Enfin, tout échec en matière de dépistage, de la part de la Société ou de tiers, en rapport avec ces matières premières d'origine humaine, pourrait ternir l'image de marque de la Société, affaiblir la confiance que lui accorde la communauté médicale et faire baisser la demande pour ses produits.

- 1.1.4.2 Le niveau de prix, les possibilités et le niveau de remboursement adéquat par des tiers-payant, notamment les compagnies d'assurance, les organismes publics ou d'autres payeurs de soins de santé, sont incertains et pourraient nuire à la capacité de la Société de dégager des marges compensant ses frais d'exploitation

Le succès commercial des produits de la Société dépend en partie des conditions de détermination du prix de vente de ses produits et des conditions de leur remboursement déterminées par les autorités de la santé ou les compagnies d'assurances ou d'autres payeurs de soins de santé pour la santé dans les pays où la Société prévoit de commercialiser ses produits. Au vu du caractère innovant des produits candidats de la Société et du manque de produits similaires, les niveaux de remboursement possibles sont difficiles à prévoir. La capacité de la Société à moduler une stratégie de tarification adéquate est incertaine. En outre, les dépenses de soins de santé, les tickets modérateurs et les niveaux de prix dans la plupart des pays sont sujets à rude pression, entre autres, en raison du contexte actuel de contrôle des coûts des soins de santé, de la crise économique et financière, et de l'augmentation des budgets de la santé induite par le vieillissement de la population.

En outre, les produits de la Société peuvent ne pas cadrer avec les processus d'évaluation et de remboursement des technologies de santé existants d'application dans les différents pays dans lesquels la Société envisage d'opérer, et ceux-ci peuvent faire l'objet de mécanismes de remboursement propres au pays dans lequel les produits de la Société sont proposés.

- 1.1.4.3 La Société n'a pas d'expérience en vente, en marketing ni en distribution

Pour réussir la commercialisation de ses produits une fois que leur commercialisation a été autorisée, la Société devra embaucher, former, motiver et conserver une force de vente technico-commerciale ou conclure un partenariat avec un partenaire industriel, s'assurer le soutien de leaders d'opinion clés, établir des réseaux de prescripteurs et introduire une nouvelle norme de soin dans les traitements orthopédiques. La Société n'a pas d'expérience en vente, en marketing ni en distribution. La Société peut être, ou être perçue comme, centrée sur l'UE et rencontrer des difficultés à accéder aux États-Unis ou à d'autres marchés. Il existe un risque que la

Société ne soit pas en mesure de gérer efficacement ses stratégies de vente, de marketing et de distribution au moment de la commercialisation de ses produits, avec pour corollaire un impact négatif sur ses activités, ses perspectives, sa santé financière et ses résultats d'exploitation.

De plus, les conditions de marché peuvent changer, ouvrant la porte à de nouveaux concurrents ou de nouvelles lignes directrices de traitement pouvant exiger une modification de la stratégie de marketing et de ventes ou même de développement.

- 1.1.4.4 La Société est susceptible de ne pas trouver les partenaires industriels dont elle a besoin pour poursuivre le développement, la commercialisation ou la distribution de ses produits candidats

Selon la région et le produit candidat, la stratégie de la Société peut inclure l'octroi de licences et le co-développement de produits candidats ou la conclusion de partenariats pour la distribution de produits développés et/ou commercialisés sur base individuelle. Toutefois, afin de procéder à cette stratégie, la Société peut avoir besoin de trouver un partenaire, dont la capacité est suffisante pour mener des recherches, à un niveau international ou capable de distribuer et de commercialiser les produits. C'est en quoi le futur succès international de la Société peut dépendre de sa capacité à conclure des partenariats et de la capacité de son ou ses partenaires à rencontrer ces exigences.

#### 1.1.5 *Facteurs de risque d'exploitation*

- 1.1.5.1 La Société a obtenu des aides et subventions importantes. Les conditions de certains de ces accords peuvent entraver la Société quant à sa liberté de choix d'un emplacement idéal pour ses activités.

La Société a conclu plusieurs conventions de subvention avec la Région wallonne (la « Région ») et dans une moindre mesure avec la Commission européenne, pour financer partiellement ses programmes de recherche et développement (les « Aides à la recherche » et les « Subventions pour la recherche ») et ses demandes de brevet (les « Subventions brevets »).

La plupart des Subventions brevets prévoient pour la Société l'obligation d'assurer une valorisation du brevet ou de la demande de brevet dans un contexte géographique donné (dans la plupart des cas, au sein de la Région), à moins qu'une dérogation expresse préalable écrite n'ait été obtenue de la Région. Bien que la Région ne puisse refuser un tel consentement si la Société prouve que ses activités de valorisation en dehors du territoire de la Région sont effectivement menées dans le cadre d'une coopération ayant des retombées globalement positives (en termes de développement technologique ou économique) sur le territoire de la Région, cette disposition limite la Société dans son choix d'emplacement géographique quant à la réalisation ou la poursuite du développement de ses activités. Par ailleurs, dans le cas où la Région refuserait de marquer son accord, la Société serait uniquement autorisée à valoriser le brevet pertinent (demande) en dehors du territoire de la Région, pourvu qu'elle en informe la Région par écrit, et rembourse dans son intégralité la subvention accordée au brevet concerné (demande) à la Région.

De plus, les conditions générales d'Aides à la Recherche stipulent que la Société est tenue de mettre en œuvre ses activités d'exploitation (la production et la commercialisation de produits et la réalisation de certains services) en rapport avec le domaine de recherche subventionné, conformément aux conditions générales des Aides à la Recherche, au sein du territoire de l'État Membre, et ce, jusqu'au terme de la Phase d'exploitation comme définie dans les Aides à la Recherche. Certaines des Subventions pour la Recherche prévoient également que les activités de développement expérimentales mises en œuvre par la Société dans le cadre de l'exploitation des résultats de recherche obtenus dans le cadre des Subventions pour la Recherche concernées doivent être mises en œuvre sur le territoire des États Membres. Ces dispositions affectent la capacité de la Société à délocaliser ses activités. En outre, la capacité de la Société à délocaliser ses activités est limitée par les dispositions de l'Accord PME, en vertu duquel la Société, pour continuer à bénéficier de la subvention qui lui a été accordée, est tenue d'employer un certain nombre de personnes sur son site au BioPark de Gosselies (sud de Bruxelles).

#### 1.1.5.2 Les modalités de certaines aides et subventions peuvent entraver la Société dans l'organisation de ses activités et de ses efforts à l'égard de partenaires pour tout ou partie de ses produits

Les Aides à la Recherche, consacrées au soutien de programmes de R&D spécifiques de la Société, fournissent un calendrier précis pour la recherche et le développement en rapport avec, et pour l'obtention de l'agrément relatif à de tels programmes et leur exploitation. Dans le cas où la Société s'avérerait dans l'incapacité, à quelque stade que ce soit, de respecter les échéances applicables aux Aides à la Recherche, la Société devra obtenir une autorisation formelle de la part de la Région pour repousser ces échéances. En outre, les Aides à la Recherche peuvent limiter la capacité de la Société à effectuer des recherches avec des tiers dans le domaine de la recherche couvert par les Aides à la Recherche, et interdire l'octroi à des tiers de tous les autres droits découlant des résultats des recherches menées par la Société dans ces domaines sans l'accord exprès de la Région. En outre, au terme des programmes de recherche et de développement partiellement financés par la Région par le biais d'Aides à la Recherche, la Société devra commencer à rembourser ce financement. Cependant, la Société peut ne pas être en mesure de rembourser ce financement selon les modalités contractuelles régissant lesdites Aides à la Recherche. De plus, si elle décide de ne pas entrer dans une phase d'exploitation et choisit de ne pas rembourser les fonds qu'elle a perçus dans le cadre d'une quelconque Aide à la Recherche, la Société est tenue de céder à la Région tous les droits réels relatifs aux résultats obtenus dans le cadre des recherches. Il est également interdit de mener, pour le compte de tiers, toute recherche ayant trait au domaine de la recherche couvert par les Aides à la Recherche pendant une période de 36 ou 72 mois (selon le cas) à compter de la décision de la Société de ne pas lancer la phase d'exploitation.

Tant les Subventions pour la Recherche que les Subventions brevets octroyées à la Société peuvent interdire l'octroi, que ce soit par voie de licence, cession ou autre, du droit d'utiliser les résultats, ou les brevets, sans le consentement préalable de la Région. En outre, les Subventions brevets prévoient que la Société perde tout ou partie du droit à financement supplémentaire dont elle jouit en vertu de ces Subventions brevets, dans le cas où elle cesse d'être considérée comme une « petite ou moyenne entreprise ».

De plus, le remboursement des subventions accordées à la Société selon les termes de l'Accord PME peut être réclamé par la Région si la Société ne respecte pas son obligation d'employer un certain nombre d'employés sur son (futur) site au BioPark de Gosselies (sud de Bruxelles).

#### 1.1.5.3 Collaboration avec et dépendance vis-à-vis de SCTS

La Société entretient un lien de collaboration solide avec sa filiale SCTS à travers un Groupement d'intérêt économique (GIE), un fournisseur de services pour la fabrication de produits de thérapie cellulaire, en particulier dans le domaine de la réparation osseuse, qui collabore avec la Société à la production, au contrôle de la qualité, à l'assurance, au stockage et à la distribution de produits de thérapie cellulaire. La Société détient 49,9 % des parts sociales de SCTS et s'est engagée dans le pacte d'actionnaires à recourir aux services de SCTS dès qu'elle serait opérationnelle et aux termes duquel la Société a garanti un dividende minimum de 6,5 % aux autres actionnaires de SCTS.

Le restant des parts de SCTS est détenu, directement ou indirectement, par certains actionnaires de la Société, dont Sofipôle (23,48 %) et Sambrinvest SA (12,72 %). Au 1er janvier 2020, la Société peut être tenue d'acquérir toutes les parts de SCTS détenues par les autres actionnaires en cas d'exercice d'une option de vente, à la valeur nette des fonds propres, avec un minimum de 90 % du prix de souscription. L'exercice de l'option de vente pourrait entraîner un « cash-out » significatif au niveau de la Société et déclencher une obligation de remboursement anticipé selon les accords de financement conclus par SCTS. Par ailleurs, l'exercice de l'option de vente par les autres actionnaires pourrait entraîner la perte par la Société de sa qualification de PME, qui pourrait à son tour influencer ses droits à obtenir des financements supplémentaires conformément aux Subventions Brevets, à certaines Subventions pour la Recherche et à l'Accord PME.

La Société s'appuie sur les services de SCTS, en particulier pour sa collaboration à propos de l'optimisation de la production et, à un stade ultérieur, pour la production de ses produits de thérapie cellulaire. De plus, la Société investit dans de nouvelles infrastructures situées dans le BioPark de Gosselies (sud de Bruxelles) via SCTS.

Bien que la Société soit de loin le principal actionnaire de SCTS et dispose d'une option d'achat permettant d'acquérir 100 % des parts jusqu'au 31 décembre 2019, la Société n'a aucun contrôle juridique sur SCTS. Bien que le cadre contractuel de SCTS soit assez restrictif, puisque celui-ci se concentre exclusivement sur la fourniture de services à la Société, il ne peut être exclu que les intérêts de SCTS et la Société puissent diverger. Si la Société ne parvient pas à maintenir cette relation de collaboration avec SCTS selon des conditions raisonnables, les recherches relatives à l'optimisation du processus de production pourraient être retardées et les coûts de développement et de fabrication pourraient augmenter. En outre, l'imbrication avancée des activités de la Société dans le développement de SCTS peut restreindre les futures possibilités de partenariat avec d'autres partenaires.

#### 1.1.5.4 La fabrication des produits pharmaceutiques de la Société requiert des matières premières d'origine humaine ou dérivées provenant de tiers

Pour le développement de ses recherches et la conduite d'études précliniques, la Société a spécialement besoin de matières premières biologiques d'origine humaine provenant de donneurs malades ou sains. Les approvisionnements en matières premières sont strictement réglementés par les Autorités Compétentes. Le non-respect de ces dispositions réglementaires pourrait entraîner une responsabilité de la Société ou entraver sa capacité à se procurer ces matières premières. Par ailleurs, la perception qu'a le public des dangers supposés des matières d'origine humaine ou animale, y compris les cellules osseuses, pourrait réduire les débouchés. L'incapacité de la Société à fournir en quantité et qualité adéquates des matières premières d'origine humaine ou dérivées peut nuire aux activités, aux résultats, à la situation financière et au développement de la Société.

#### 1.1.5.5 La fabrication des produits de la Société peut s'avérer plus onéreuse que prévu

Pour la fabrication de ses produits, la Société devra établir une plateforme de production évolutive intégrant des centres d'approvisionnement dans les régions concernées. Pour pouvoir assurer la fourniture des produits à des prix acceptables, la Société devra contrôler ses coûts et continuellement veiller à l'optimisation de ses procédés de fabrication, en vue d'optimiser la durée de vie des produits, accroître leur stabilité et réduire le délai de traitement pour augmenter la durée durant laquelle la Société peut transporter le produit. L'incapacité de la Société à produire les produits à des coûts raisonnables pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs généraux, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

#### 1.1.5.6 La Société pourrait ne pas avoir, ou ne pas être capable de bénéficier d'une couverture d'assurance adaptée, tout particulièrement en matière de responsabilité liée aux produits

À ce jour, la Société est titulaire d'une assurance en responsabilité professionnelle pour ses études cliniques en cours. Néanmoins, la Société devra envisager la souscription d'assurances de responsabilité liée aux produits supplémentaires (à savoir quand ses produits seront commercialisés), si cela s'avère économiquement réaliste compte tenu du niveau des primes et du risque et de l'importance de la responsabilité éventuelle. En pareils cas, la Société pourrait avoir à faire face à des recours en responsabilité de tiers susceptibles de ne pas être couverts par son assurance, ce qui pourrait nuire aux activités commerciales, aux perspectives, à la situation financière et aux résultats d'exploitation de la Société.

#### 1.1.5.7 Si des poursuites en responsabilité liée aux produits sont entamées contre la Société ou ses collaborateurs, la Société pourrait être contrainte de s'endetter lourdement et pourrait devoir restreindre la commercialisation de ses produits candidats

Des poursuites en matière de responsabilité liée aux produits, pour cause d'effets indésirables (imprévus) des produits candidats, peuvent être engagées contre la Société ou ses collaborateurs par des participants impliqués dans les études cliniques, des praticiens, des chercheurs et d'autres professionnels de la santé/de la recherche ou d'autres personnes dans le cadre de l'usage, de la prescription ou la vente des futurs produits approuvés de la Société. La Société peut devoir contracter des dettes substantielles si elle se trouve dans l'incapacité de se défendre contre de telles revendications. Parmi les effets indésirables relevés dans le cadre des études cliniques

menées pour les produits de la Société jusqu'à ce jour, aucun n'a été qualifié de grave. À l'heure actuelle, la Société n'a fait l'objet d'aucune plainte ou poursuite de ce type.

- 1.1.5.8 Les employés de la Société, ses principaux chercheurs, consultants et partenaires de collaboration peuvent commettre des fautes professionnelles, intentionnelles ou pas, notamment en ne respectant pas certaines normes réglementaires

Les comportements frauduleux ou répréhensibles de la part des employés, principaux chercheurs, consultants et partenaires de travail de la Société pourraient inclure le non-respect délibéré des réglementations imposées par l'EMA, la FDA ou d'autres Autorités de régulation compétentes, le refus de fournir des informations précises à l'Agence européenne de Médicaments (EMA), la FDA et d'autres Autorités Compétentes, le non-respect des normes de fabrication que la Société a établies ou d'autres réglementations. Si de tels actes s'avèrent avoir été commis et que la Société est dans l'incapacité de se défendre ou de faire valoir ses droits, de telles actions pourraient avoir un impact significatif sur les activités de la Société et sa réputation.

- 1.1.5.9 Les activités de fabrication et de recherche et développement de la Société peuvent impliquer l'utilisation et l'élimination contrôlées de substances biologiques, de matières dangereuses, et d'agents chimiques présentant un risque de contamination ou de blessure.

Même si la Société estime que ses activités respectent les normes de sécurité imposées par la réglementation en vigueur, le risque de contamination ou de blessure par des matières premières biologiques potentiellement dangereuses, des matières premières et des produits chimiques dangereux ne peut être complètement exclu. De plus, les frais engendrés par la nécessité de respecter et de s'adapter en permanence aux nouvelles normes pourraient affecter négativement les activités de la Société et sa rentabilité.

- 1.1.5.10 La Société est exposée à la concurrence pour son personnel qualifié et aux défis que constituent la recherche et la rétention du personnel clé, dont le départ peut compromettre la capacité de la Société à mener et développer efficacement ses activités

Les services de l'équipe de direction de la Société sont essentiels à la réussite de la mise en œuvre des activités, des stratégies de recherche et de développement des produits, et des stratégies réglementaires de l'entreprise. Les membres de l'équipe de direction de la Société peuvent démissionner ou renoncer à fournir leurs services à la Société à tout moment moyennant le respect d'un préavis relativement court. En général, les conflits entre les gestionnaires-clés d'une société se traduisent par le départ d'un cadre dirigeant de la Société ou affectent autrement la cohésion au sein de l'équipe de direction. En cas de départ de certains membres de son personnel clinique ou scientifique ou de son équipe de direction, les activités de R&D de la Société pourraient être sérieusement affectées.

Certains gestionnaires-clés ne travaillent pas directement pour la Société à temps plein. Le directeur clinicien et de la réglementation (Chief Clinical and Regulatory Officer ou CCRO), M. Guy Heynen, travaille pour la Société à temps partiel (3 jours par semaine). Le CMO, le Directeur financier, le Directeur des opérations cliniques ainsi que certains managers clés ne travaillent plus pour la Société. L'ancien Chief Medical Officer, M. Miguel Forte, a décidé de quitter la société le 30 octobre 2017. La Société cherche actuellement à remplacer son ancien CMO. L'ancien Directeur financier, Wim Goemaere, a décidé de quitter la Société en septembre 2017 pour assumer un rôle de cadre dans une organisation à but non lucratif. La Société a nommé Jean-Luc Vandebroek au poste de directeur financier. Ses expériences précédentes en stratégie, planification financière et finance d'entreprise aideront à soutenir Bone Therapeutics dans la transformation de ses programmes de thérapie cellulaire osseuse vers la commercialisation. L'ancienne directrice des opérations cliniques, Nora Meskini, a décidé de quitter la société en juin 2018 pour une nouvelle opportunité. Elle a été remplacée par Yves Geysels.

La capacité de la Société à se positionner dans le secteur des soins de santé, soumis à rude concurrence, dépend de sa capacité à attirer et retenir des membres du management et du personnel scientifique et médical hautement qualifiés. Beaucoup d'autres entreprises de biotechnologie et pharmaceutiques, et d'institutions académiques, avec lesquelles la Société se trouve en concurrence pour le recrutement de personnel qualifié,

présentent des ressources plus importantes que celles de la Société, notamment financières, des profils de risque différents et un passé plus long dans le secteur que celui de la Société. Pour ces raisons, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou retenir ces personnes-clés à des conditions économiquement acceptables. De plus, si la Société se développe dans des domaines requérant des compétences supplémentaires, elle devra recruter de nouveaux directeurs et du personnel scientifique qualifié pour développer ses activités. L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes-clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs généraux, ce qui aurait un effet négatif sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

#### 1.1.6 *Propriété intellectuelle*

- 1.1.6.1 Les brevets et le portefeuille de droits de propriété intellectuelle de la Société sont relativement récents et pourraient ne pas protéger suffisamment ses programmes de recherche et autres produits candidats, ce qui pourrait réduire sa compétitivité

Le succès de la Société sera en partie fonction de sa capacité à obtenir, protéger et faire respecter ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les programmes de recherche et produits candidats de la Société font partie de plusieurs familles de brevets (brevets et dépôts de brevet) qui sont soit concédés sous licence à la Société, soit lui appartiennent. Actuellement, deux brevets clés pour le produit JTA-004 : (i) BPBONE-001 a été octroyé en Europe, au Japon, aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Chine, à Hong-Kong, en Israël, en Inde, en Corée du Sud et à Singapour et (ii) BONE-011 qui a été octroyé en Europe, Australie, à Hong-Kong, en Corée du Sud et à Singapour. Il existe actuellement deux brevets-clés pour le produit ALLOB : (i) BONE-001 qui a été octroyé en Europe, à Singapour, au Japon, en Inde, à Hong Kong et en Australie et (ii) BONE-017 qui a été déposé en 2018 (PCT application). La Société ne peut garantir que la défense actuelle de ses demandes de brevet ou celles de ses concédants de licence aboutira à l'octroi de brevets dans d'autres territoires, y compris l'Europe. La Société ne peut garantir qu'elle sera à l'avenir en mesure d'élaborer de nouvelles inventions brevetables ni qu'elle-même ou ses concédants de licence seront en mesure d'obtenir de nouveaux brevets ou de protéger les droits existants face à une contestation, par des offices des brevets et d'autres tiers, de leur validité, de leur étendue et/ou de leur applicabilité. La Société ne peut garantir qu'elle est ou a été la première à concevoir une invention et à déposer un brevet ou une demande de brevet, notamment parce que dans la plupart des pays, les demandes de brevet ne sont publiées qu'au terme d'une période de 18 mois à compter de la date de dépôt. Aucune garantie ne peut être apportée quant au succès d'un produit commercialisé par la Société avant la « date d'expiration » propre à l'un des brevets. Par ailleurs, la Société peut ne pas avoir d'emprise ou alors seulement avoir une emprise limitée sur l'efficacité avec laquelle ses concédants de licence préviennent le détournement de leurs brevets et de leur propriété intellectuelle. Le droit des brevets dans le secteur biopharmaceutique étant très incertain, la Société ne peut garantir que les technologies utilisées dans ses programmes de recherche et ses produits candidats seront brevetables, que ses demandes de brevet actuelles ou futures, ainsi que celles de ses concédants de licence, seront acceptées, que l'étendue de ses brevets suffira à assurer une protection commerciale efficace contre des concurrents disposant de technologies ou de produits comparables, ni que les brevets qui lui sont accordés, ou à ses concédants de licence, ne seront pas contestés, détournés, invalidés ou rendus inapplicables par des tiers, ce qui permettrait à des concurrents de les détourner ou de les exploiter et la priverait de la protection à laquelle elle peut prétendre envers ses concurrents. De plus, vu son actuel portefeuille de brevets et l'étendue large du brevet ULB-028, la Société peut rencontrer des difficultés à, sinon s'avérer dans l'incapacité d'obtenir une protection par brevet supplémentaire ou adéquate pour les améliorations et les développements à venir dans le même domaine. Si la Société ou ses concédants de licence n'obtiennent pas les brevets voulus sur leurs produits, ou si les brevets de la Société ou de ses concédants de licence sont invalidés (par exemple à la suite de la découverte d'une antériorité), des tiers pourraient exploiter ces technologies sans rémunérer la Société. La capacité d'un tiers à exploiter une technologie non brevetée est renforcée par le fait que la demande de brevet publiée comprend la description détaillée de la technologie en question. La Société ne peut garantir que des tiers, des contractants ou des employés, ne revendiqueront pas la propriété des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle dont elle serait propriétaire ou détentrice.

#### 1.1.6.2 La Société peut ne pas être capable de protéger et/ou de faire respecter ses droits de propriété intellectuelle dans tous les pays ou territoires-clés

Le dépôt de brevets pour l'ensemble des produits candidats de la Société, ainsi que leur protection et l'introduction d'actions en vue de les protéger dans le monde entier, serait d'un coût prohibitif pour la Société et ses concédants de licence. Des concurrents sont susceptibles d'utiliser les technologies de la Société dans des juridictions où la Société ou ses concédants de licence n'ont pas obtenu de protection de brevet pour développer leurs propres produits et sont susceptibles, du reste, d'exporter ces produits vers des juridictions où la Société dispose de protections par brevet, mais où la défense de ses droits n'est pas aussi développée qu'aux États-Unis ou au sein de l'Union européenne. Ces produits peuvent venir concurrencer les produits de la Société dans les juridictions où elle ou ses concédants de licence ne disposent d'aucun brevet et où les demandes de brevets de la Société ou d'autres droits de propriété intellectuelle peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour les protéger d'une telle concurrence. Il est, en outre, impossible d'exclure que le débat sur la brevetabilité d'éléments du corps humain ne conduise à une situation telle que la technologie développée ou utilisée sous licence par la Société ne puisse plus être protégée par brevet ou être opposable aux tiers. Beaucoup d'entreprises ont rencontré des problèmes majeurs dans la protection et la défense des droits de propriété intellectuelle au sein de juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier de certains pays en développement, ne favorisent pas le respect des brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle, en particulier ceux relatifs aux produits biopharmaceutiques, ce qui peut compliquer toute démarche de la Société visant à mettre un terme à la violation de ses brevets ou la commercialisation de produits concurrents en violation de ses droits de propriété en général. L'incapacité de la Société à protéger et/ou faire respecter ses droits de propriété intellectuelle dans le monde pourrait nuire à son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

#### 1.1.6.3 La Société est susceptible d'empiéter sur les brevets ou les droits de propriété intellectuelle d'autrui et d'être confrontée à un litige de brevet, pouvant être long et coûteux, et susceptible d'amener la Société à devoir payer des dommages substantiels ou de limiter sa capacité à commercialiser ses produits candidats

Le succès de la Société sera en partie fonction de sa capacité à travailler sans violer ni détourner les droits de propriété intellectuelle de tiers. La Société ne peut garantir que ses activités ou celles de ses concédants de licence n'enfreindront pas les brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. La Société pourrait perdre un temps et une énergie considérables, et supporter des coûts importants, si elle se voit contrainte de se défendre dans le cadre de procès intentés pour violation d'un brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle intentés contre elle-même ou ses concédants de licence, que ces poursuites soient justifiées ou non. Par ailleurs, elle ne saurait garantir que ses concédants de licence ou elle-même sortiront gagnants de telles actions en justice. Si la Société ou ses concédants de licence sont reconnus coupables de violation des brevets ou droits de propriété intellectuelle de tiers, il pourrait en résulter leur condamnation à verser des dommages et intérêts considérables, avec pour effet, de lourdes conséquences sur les flux de trésorerie et la situation financière de la Société. La Société peut, par ailleurs, se voir contrainte de cesser le développement, l'exploitation ou la vente du programme de recherche, de produits candidats ou du processus concerné, ou de faire l'acquisition d'une licence pour les droits faisant l'objet de la contestation, ce qui peut être commercialement inabordable, voire impossible. La Société pourrait se trouver dans l'incapacité de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou pourrait mettre fin à certaines activités, avec pour résultat un lourd effet indésirable sur les activités, les perspectives, la santé financière et les résultats d'exploitation de la Société. À ce jour, aucune réclamation pour contrefaçon de brevet n'a été déposée contre la Société.

#### 1.1.6.4 L'obtention et le maintien de la protection par brevet dépendent du respect de diverses exigences de procédure, documentaires, de paiement de forfaits et d'autres exigences similaires imposées par des organismes de brevets gouvernementaux, et la protection par

brevet de la Société ou celle de son concédant pourraient être réduite ou supprimée en cas de non-respect de ces exigences

Les frais de maintenance périodiques, frais de renouvellement, frais annuels et divers autres frais gouvernementaux sur les brevets et/ou applications seront dus par la Société et/ou ses concédants de licence aux offices de brevets concernés en plusieurs étapes au cours de la durée de vie des brevets sous licence et/ou applications. Les offices de brevets concernés exigent la conformité avec un certain nombre de procédures, documentaire, le paiement des frais et d'autres dispositions semblables au cours du processus de demande de brevet. Dans de nombreux cas, une perte par inadvertance peut être compensée par le paiement d'une indemnité de retard ou d'autres moyens selon les règles applicables. Cependant, le non-respect des règles peut, dans certaines situations, entraîner l'abandon ou la caducité du brevet ou la demande de brevet, et partant, une perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Dans une telle éventualité, les concurrents de la Société pourraient être en mesure d'utiliser ses technologies et les technologies concédées sous licence à la Société, ce qui aurait un effet défavorable sur les activités, les perspectives, la santé financière et les résultats d'exploitation de la Société.

- 1.1.6.5 Si la Société est dans l'incapacité d'empêcher la divulgation de ses secrets professionnels, de son savoir-faire ou d'autres renseignements commerciaux, la valeur de sa technologie ou de ses produits candidats peut être considérablement amoindrie

La Société s'appuie sur le secret des affaires pour protéger ses intérêts dans son savoir-faire ou d'autres informations et renseignements commerciaux pour lesquels des brevets sont difficiles à obtenir ou à faire respecter, tous placés sous le signe de la confidentialité de l'information. La Société peut s'avérer dans l'incapacité de protéger ses informations confidentielles adéquatement. La Société impose à ses consultants, son personnel contractuel, ses conseillers et ses partenaires tiers la conclusion d'accords de confidentialité. Toutefois, aucune assurance ne peut être donnée quant au fait que la Société a conclu les accords appropriés avec l'ensemble de ses consultants, son personnel contractuel, ses conseillers, ses partenaires tiers ou d'autres parties qui ont eu accès à ses informations confidentielles. Il n'existe non plus aucune garantie que ces accords protégeront efficacement ces informations confidentielles dans le cas d'une utilisation ou d'une divulgation non autorisée de renseignements. En outre, la Société ne peut en aucun cas garantir que l'un quelconque de ses employés, de ses consultants, de son personnel contractuel ou de ses partenaires tiers, que ce soit accidentellement ou intentionnellement, ne porte gravement préjudice à ses programmes et/ou à sa stratégie, par exemple, en révélant des informations confidentielles à ses concurrents. Il est également possible que des informations confidentielles puissent être obtenues par des tiers à la suite de failles dans les systèmes physiques ou électroniques de sécurité de la Société, ses consultants, conseillers, partenaires tiers ou d'autres parties ayant eu accès à ses informations confidentielles. La fuite de données confidentielles tombant dans le domaine public ou aux mains de tiers pourrait permettre à des concurrents de la Société de prendre connaissance d'informations confidentielles et de les utiliser pour concurrencer la Société. En outre, d'autres peuvent indépendamment découvrir des informations confidentielles de la Société. Toute action visant à faire respecter les droits de la Société en cas de détournement ou d'utilisation frauduleux et/ou de divulgation non autorisée d'informations confidentielles peut être fastidieuse et coûteuse, et peut en fin de compte ne déboucher sur aucun résultat, ou déboucher sur une solution n'ayant aucune valeur commerciale.

- 1.1.6.6 Si elle faillit au respect de ses obligations en vertu de l'accord en vertu duquel elle accorde des droits de propriété intellectuelle de tierces parties, ou si elle est confrontée à des difficultés concernant ses relations d'affaires avec ses concédants, la Société pourrait perdre les droits de propriété intellectuelle capitaux pour son activité

La mise en œuvre des activités de la Société est dépendante — au moins en partie — de l'utilisation de droits de propriété intellectuelle qui, pour certains projets, ne sont pas détenus par la Société, mais lui ont été concédés en vertu d'accords de licence et qui sont importants pour l'entreprise.

En particulier pour ses programmes cliniques, la Société a conclu des contrats de licence avec des tiers concernant les familles de brevets ULB-028 et des contrats de sous-licence avec SCTS concernant le membre EP de la famille de brevets ULB-028, pour lesquels la Société bénéficie d'une licence de rétrocession. Pour

ses programmes précliniques, la Société a conclu des accords (de licence) avec son ancien CEO, Enrico Bastianelli SPRL, pour développer, fabriquer et vendre la technologie JTA pour laquelle elle a conclu un accord de fabrication en sous-licence avec sa filiale SCTS, en vertu duquel la Société se voit accorder une licence de rétrocession.

Les conditions sous lesquelles la Société peut maintenir les droits qui lui ont été accordés sont, entre autres, le paiement (i) des forfaits dus lors de l'achèvement de certaines phases du processus, (ii) des royalties sur les produits de ventes (nets) des produits sous licence concernés, (iii) d'une commission sur des recettes générées par des détenteurs de sous-licences, de même qu'au respect d'autres obligations, telles que le respect des obligations de recherche et de développement et des accords de commercialisation et de distribution. En outre, les retards ou interruptions dans le développement ou l'exploitation de la technologie concernée peuvent faire l'objet de sanctions tel que prévu par les conditions générales des contrats de licence. Si la Société ne parvient pas à respecter ses obligations en vertu des accords de licence respectifs, le concédant peut restreindre le champ d'application de la licence ou la résilier, avec pour effet la perte de l'utilisation des droits de propriété intellectuelle connexes. Si la Société devait perdre l'une de ses licences, ou si l'obtention, à des conditions raisonnables, de nouveaux droits comparables à ceux qui font l'objet de ladite licence lui était refusée, la Société pourrait être dans l'incapacité de développer, produire ou vendre ses produits. Cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités, les perspectives, la santé financière et les résultats d'exploitation de la Société. La résiliation de certains contrats de licence pourrait considérablement amoindrir la capacité de la Société à générer des revenus.

En particulier, les dispositions du contrat de licence conformément auxquelles la Société (et ses filiales) s'est vu concéder une licence exclusive et mondiale dans le domaine des applications squelettiques (osseuses, articulaires, orthopédiques) et dentaires pour la technologie visée par la famille de brevets ULB-028 (la Licence ULB-028) pourraient générer un cash-out supplémentaire, dans la mesure où les royalties dues par la Société à l'ULB sur le chiffre d'affaires généré par la Société provenant des sous-licences selon les termes du contrat sont fondées sur des estimations, et peuvent être revues à la hausse en fonction des chiffres réels. De plus, si la Société ne remplit pas les objectifs convenus en vertu de la Licence ULB-028, l'ULB se réserve le droit de restreindre le champ d'application de la licence, de la rendre non exclusive ou de la résilier. Toute limitation de portée, perte d'exclusivité ou résiliation de la Licence ULB-028 pourrait sensiblement affecter la capacité de la Société à générer des revenus.

En outre, la Société, conjointement avec la Région, a conclu deux contrats avec SCTS concernant le financement récupérable par la Région d'un programme de recherche, et l'exploitation de ses résultats, menés par SCTS dans le cadre du (i) membre EP de la famille de brevets ULB-028, pour l'optimisation du processus de fabrication de PREOB et (ii) les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002, pour l'optimisation du processus de fabrication de produits JTA pour le traitement de l'ostéoarthrite. Conformément à ces accords, SCTS est propriétaire des résultats de ces programmes de recherche et a le droit de décider, conjointement avec la Société, d'exploiter ces résultats. La Société agit comme caution de SCTS en vertu de ces contrats.

### 1.1.7 *Facteurs des risques financiers*

- 1.1.7.1 La Société affiche un historique de pertes d'exploitation, présente un déficit cumulé, et pourrait ne jamais atteindre la rentabilité

La Société est encore aux premiers stades de développement de ses produits candidats et n'a terminé le développement d'aucun produit. De plus, la Société ne prévoit pas de générer des recettes issues de ventes dans un avenir proche. Elle a subi de lourdes pertes depuis sa création en 2006. Selon les normes comptables IFRS, la perte nette reportée pour la période clôturée au 31 décembre 2016 s'élevait à 48,77 M€. Le 31 décembre 2017, la Société présentait un déficit cumulé de 55,50 M€. Ces pertes sont principalement imputables aux coûts de la R&D, aux études précliniques et au développement clinique de ses produits candidats, ainsi qu'aux frais occasionnés par ses programmes de recherche et aux frais généraux et administratifs, et peuvent, pour la Société, déboucher sur d'autres pertes significatives pendant plusieurs années. Ces pertes continueront, entre autres choses, de provoquer une diminution du fonds roulement et des capitaux propres. Il n'existe aucune certitude quant au fait que la Société sera en mesure de dégager des recettes ou d'atteindre la rentabilité, ce qui

pourrait l'empêcher de poursuivre ses activités ou de s'assurer les financements additionnels nécessaires. Même si la Société devient rentable à l'avenir, elle pourrait ne pas maintenir cette rentabilité pour les périodes subséquentes. Il est probable que la Société connaîtra des recettes, des bénéfices d'exploitation et des flux de trésorerie très variables. En conséquence, des comparaisons de période à période des résultats financiers ne sont pas nécessairement pertinentes, et les résultats d'exploitation des périodes précédentes ne doivent pas être considérés comme des indicateurs fiables de performances futures. Pendant plusieurs années, les pertes accumulées consolidées de la Société augmenteront en raison du coût important des études de Phase III. Cela se traduira par une augmentation des ressources supplémentaires nécessaires pour ses activités.

1.1.7.2 La Société pourrait avoir besoin de financements supplémentaires substantiels, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables au moment requis, voire à aucun moment

La Société pourrait avoir besoin de financements supplémentaires à l'avenir de manière à couvrir suffisamment les frais engendrés par ses activités et à exploiter de nouvelles opportunités.

Les besoins de financement futurs de la Société seront fonction de nombreux facteurs, dont l'état d'avancement, le coût et le calendrier de ses activités de R&D, les études cliniques, les coûts et délais d'obtention des autorisations administratives, les coûts d'obtention de maintien et de mise en œuvre des brevets et de ses autres droits de propriété intellectuelle, les coûts et délais de fabrication ou de mise en fabrication de ses produits et produits candidats, les coûts et délais de commercialisation et de marketing, et les conditions et calendriers de mise sur pied des collaborations, des accords de licence et d'autres partenariats. La Société ne s'attend pas à ce que ses fonds propres lui permettent de mener à terme l'ensemble de ses études cliniques en cours jusqu'à la commercialisation. Par conséquent, la Société estime qu'il lui sera sans doute nécessaire de se procurer des fonds supplémentaires à l'avenir.

La capacité de la Société à se procurer des financements supplémentaires dépendra de conditions financières et économiques, de l'état des marchés et d'autres facteurs sur lesquels elle peut n'avoir que peu de prise, voire aucune, et la Société ne peut garantir qu'elle pourra disposer de ces fonds supplémentaires au moment voulu et selon des conditions commerciales raisonnables. En plus du financement non dilutif et des aides octroyées par la Région wallonne, la Société s'appuie actuellement sur un financement par actions pour la levée de fonds supplémentaires. Les changements dans les conventions régionales de financement et de subvention ou dans les priorités d'investissement régionales sont susceptibles de réduire ou compromettre la capacité de la Société à lever un financement non dilutif et des subventions. En outre, la croissance future de la Société, que celle-ci implique son expansion géographique ou pas, pourrait restreindre la capacité de la Société à se qualifier pour l'obtention d'un financement non dilutif ou d'aides similaires.

Si elle n'a pas accès aux fonds nécessaires, la Société devra éventuellement conclure des accords de collaboration ou de licence pouvant impliquer une réduction ou une renonciation à des droits importants sur ses programmes de recherche et produits candidats, la concession de licences sur ses technologies à des partenaires ou tiers, ou la signature de nouveaux contrats de collaboration dont les modalités pourraient lui être moins favorables que s'ils avaient été passés dans un contexte différent. Si les financements adéquats ne sont pas accessibles à des conditions commerciales acceptables au moment requis, la Société pourra être contrainte de reporter, réduire ou annuler le développement ou la commercialisation de tout ou partie de ses programmes de recherche et produits candidats, ou renoncer à exploiter de nouveaux débouchés.

1.1.7.3 La fluctuation des taux d'intérêt pourrait affecter les résultats et la position financière du Groupe

Le Groupe, en particulier SCTS, est exposé au risque de taux d'intérêt. Bien que le risque de taux d'intérêt découlant du taux d'intérêt lié à l'EURIBOR via des prêts à long terme octroyés à SCTS puisse être couvert par le biais d'instruments de gestion des risques financiers, des fluctuations de taux d'intérêt peuvent néanmoins affecter significativement ses charges d'intérêt. Concrètement, pour un encours de 2,9 M€ à fin 2016, le montant total des intérêts jusqu'à la fin du contrat s'élève à 0,43 M€ (montant non actualisé) compte tenu des taux d'intérêt courants à court terme. Une augmentation de 1 % de ces taux d'intérêt entraîne un

supplément sur la durée de vie des prêts en cours de 0,17 M€ (jusqu'à fin 2027). À court terme, cela entraînerait une augmentation annuelle de 25 000 € (en moyenne au cours des 3 prochaines années).

## **2 INFORMATION GÉNÉRALE**

Ce document est un Document d'enregistrement au sens de l'article 28 de la loi belge du 16 juin 2006 sur l'offre publique de valeurs mobilières à la négociation sur une marque réglementée (Loi relative aux offres publiques de placement et aux placement réglementé) (le « Document d'enregistrement »). Le 27 décembre 2018, l'Autorité des services et marchés financiers a approuvé la version anglaise de ce document d'enregistrement conformément à l'article 23 de la loi susmentionnée. L'approbation du document de référence par la FSMA ne constitue pas une appréciation de la situation de la Société.

### **2.1 Langue du Document d'enregistrement**

La Société a publié le Document d'enregistrement en anglais. La Société a également traduit le Document d'enregistrement en français et est responsable de la cohérence entre les versions française et anglaise.

### **2.2 Personnes responsables du contenu du Document d'enregistrement**

Le Conseil d'administration de Bone Therapeutics (cf. chapitre 12) assume la responsabilité du contenu du présent Document d'enregistrement. Le Conseil d'administration déclare que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans le présent document sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

Nous, soussigné, Thomas Lienard SPRL, avec comme représentant permanent, M. Thomas Lienard, CEO, et Finsys Management SPRL, avec comme représentant permanent, M. Jean-Luc Vandebroek, CFO, au nom du Conseil d'administration de la Société, déclarons au meilleur de nos connaissances que :

- les comptes annuels sont établis conformément aux normes applicables à la préparation des comptes financiers et représentent une image juste et fidèle des actifs, de la situation financière et des résultats de l'émetteur et des entités qui ont été incluses dans la consolidation ;
- le Document d'enregistrement fournit une vision juste et fidèle des développements et des résultats de la Société et de la situation financière de l'émetteur et des entités comprises dans la consolidation, ainsi qu'une description des risques et des incertitudes les plus importants auxquels ils sont confrontés.

### **2.3 Le commissaire aux comptes**

Deloitte Réviseurs d'Entreprises SCCRL, une société civile sous la forme juridique d'une société coopérative à responsabilité limitée et de droit belge, dont le siège social se situe à Gateway building, Luchthaven Nationaal 1, boîte J, 1930 Zaventem en Belgique, représentée par Mme Julie Delforge (membre de l'Institut belge des Réviseurs d'Entreprises/Instituut voor Bedrijfsrevisoren), est nommée en qualité de commissaire aux comptes de la Société pour une durée de trois ans arrivant immédiatement à échéance après la clôture de l'Assemblée Générale annuelle des actionnaires de la Société devant se tenir en 2019 et au cours de laquelle l'Assemblée statuera sur les comptes de l'exercice fiscal clôturé le 31 décembre 2018.

### **2.4 Informations prévisionnelles**

Certaines informations dans le présent Document d'enregistrement ne se rapportent pas à des faits historiquement avérés, mais constituent des informations prévisionnelles. Les déclarations prévisionnelles comprennent des déclarations relatives aux projets, aux objectifs, aux buts, aux stratégies, aux événements futurs, aux ventes ou performances futures, aux dépenses en capital, à la recherche et au développement, aux besoins en financements, aux projets ou intentions de partenariats ou d'acquisitions, aux forces et faiblesses concurrentielles, aux stratégies commerciales et tendances identifiées par la Société dans les secteurs industriels et dans le contexte politique, économique, financier, social et juridique dans lesquels elle mène son activité, ainsi que d'autres types d'informations non historiques.

Des expressions telles que « croire », « anticiper », « estimer », « s'attendre », « entendre », « prévoir », « projeter », « pourrait », « fera », « planifier », servent à signaler des informations prévisionnelles, mais ne sont pas les seuls moyens utilisés à cette fin.

De par leur nature même, ces informations prévisionnelles comportent des risques et des incertitudes, tant généraux que spécifiques, et il y a un risque bien réel que les prédictions, prévisions, projections et autres déclarations prévisionnelles ne se réalisent pas. Ces risques, incertitudes et autres facteurs sont entre autres ceux énumérés dans la Section « Facteurs de risques ».

## **2.5 Informations relatives au marché et au secteur de la Société**

Les informations figurant dans le présent Document d'enregistrement relatives aux marchés et autres données du secteur dans lequel la Société évolue proviennent d'enquêtes internes, de publications scientifiques, d'études réalisées par des associations du secteur et de statistiques gouvernementales. La Société accepte la responsabilité liée à une reproduction fidèle de l'information tirée de diverses publications et sources publiques, et à sa connaissance, dans la mesure où elle a été capable de vérifier l'information publiée par ces publications sectorielles ou ces sources publiques, aucun fait susceptible de rendre incorrectes ou trompeuses les informations reproduites n'a été omis. Néanmoins, la Société n'a pas vérifié de manière indépendante l'information tirée de sources sectorielles et publiques. Certaines autres informations relatives au secteur figurant dans le présent Document d'enregistrement reflètent les meilleures estimations de la Société fondées sur des données fournies par le secteur et des sources publiques. L'information issue des estimations et enquêtes internes de la Société n'a été vérifiée par aucun organisme indépendant.

## **2.6 Autres informations disponibles**

La Société a déposé son acte de constitution et doit déposer ses statuts coordonnés mis à jour, tous les autres actes et résolutions devant être publiés aux Annexes du Moniteur belge auprès du greffe du tribunal de commerce de Charleroi (Belgique), où ceux-ci sont disponibles au public. La Société est inscrite au Registre des Personnes Morales de Charleroi sous le numéro 0882.015.654. Une copie de la version la plus récente des statuts coordonnés, des rapports du Conseil d'administration et des procès-verbaux de l'Assemblée Générale est également disponible sur le site internet de la Société ([www.bonetherapeutics.com](http://www.bonetherapeutics.com)) ou peut être fournie sur demande à Bone Therapeutics SA, Investor Relations, 37, rue Auguste Piccard, B-6041 Gosselies, Belgique (Tel : +32 71 12 10 00, Fax : +32 71 12 10 01, e-mail : [investorrelations@bonetherapeutics.com](mailto:investorrelations@bonetherapeutics.com)).

La Société est tenue de préparer des états financiers annuels contrôlés. Les états financiers statutaires ainsi que les rapports du Conseil d'administration et du commissaire y afférents sont déposés à la Banque Nationale de Belgique, où ceux-ci sont à la disposition du public. En outre, en tant que société dont les actions sont inscrites et admises à la négociation sur la bourse de Euronext Bruxelles et Paris, la Société doit publier un rapport financier annuel (comprenant ses états financiers et les rapports du Comité d'administrations et du commissaire) et une déclaration annuelle avant la publication du rapport financier annuel ainsi qu'un rapport financier semestriel sur les six premiers mois de l'exercice. Des copies de ces documents seront disponibles sur le site internet de la Société ([www.bonetherapeutics.com](http://www.bonetherapeutics.com)) et sur STORI, le mécanisme belge officiel de stockage des informations réglementées géré par la FSMA et accessible via son site internet ([www.fsma.be](http://www.fsma.be)).

La Société doit également rendre publiques des informations susceptibles d'influer sur les cours et certaines autres informations d'intérêt général. Conformément à l'Arrêté royal du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé, de telles informations et documentation seront rendues publiques au moyen de communiqués de presse, du site internet de la Société ([www.bonetherapeutics.com](http://www.bonetherapeutics.com)) et des réseaux de communication d'Euronext Brussels et Euronext Paris.

## 2.7 Disponibilité du Document d'enregistrement

Le présent Document d'enregistrement est disponible en anglais et en français. Le présent Document d'enregistrement sera mis à la disposition du public, gratuitement, sur simple demande à l'adresse suivante :

Bone Therapeutics SA  
À l'attention du département « Relations Investisseurs »  
Rue Auguste Piccard 37  
B-6041 Gosselies  
Belgique  
Tél. : +32 71 12 10 00  
Fax : +32 71 12 10 01  
E-mail : [investorrelations@bonetherapeutics.com](mailto:investorrelations@bonetherapeutics.com)

Une version électronique du présent Document d'enregistrement est également disponible sur le site de Bone Therapeutics ([www.bonetherapeutics.com](http://www.bonetherapeutics.com)). La publication de ce Document d'enregistrement sur internet ne constitue pas une offre de vente ni une sollicitation d'offre d'achat d'une offre d'achat d'actions à toute personne dans une juridiction dans laquelle il est illégal de faire une telle offre ou sollicitation à cette personne. La version électronique ne peut être ni copiée, ni diffusée, ni imprimée à des fins de distribution. Les autres informations figurant sur le site internet de la Société ou sur tout autre site internet ne font pas partie du présent Document d'enregistrement.

### 3 INFORMATIONS INCORPORÉES PAR RÉFÉRENCE

Le présent Document d'enregistrement doit être lu et interprété conjointement avec les documents suivants :

- (i) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit ; and
- (ii) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit ; and
- (iii) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit ; and
- (iv) le rapport financier intermédiaire et les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2018 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit.

Conformément à l'article 11 de la Directive Prospectus et à l'article 30, paragraphe 1 de la Loi sur les prospectus, ce document de référence fait partie intégrante du présent document de référence, à l'exception de toute déclaration figurant dans un document qui est incorporé par référence aux présentes sont modifiées ou remplacées aux fins du présent document de référence dans la mesure où une déclaration contenue dans la présente modification modifie ou remplace ladite déclaration antérieure. Les déclarations ainsi modifiées ou remplacées ne font pas partie du présent document de référence, sauf dans la mesure où elles sont ainsi modifiées ou remplacées.

Des copies des documents incorporés par référence dans le présent document de référence peuvent être obtenues (sans frais) auprès du siège social de la société et du site Web de la société (<http://www.bonetherapeutics.com/fr/financial-reports>). La Société confirme avoir obtenu l'approbation de ses auditeurs pour intégrer les états financiers consolidés audités et les rapports des auditeurs y afférents pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 31 décembre 2016, 31 décembre 2017 et 30 juin 2018 dans le présent document de référence.

Les tableaux ci-dessous contiennent des références aux pages correspondantes des états financiers consolidés audités de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 31 décembre 2016, 31 décembre 2017 et 30 juin 2018, telles qu'elles figurent dans les rapports annuels de la Société (en anglais et en français). Les informations contenues dans les documents incorporés par référence autres que les informations énumérées dans les tableaux ci-dessous sont fournies à titre d'information uniquement et ne font pas partie du présent document de référence.

Les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 136
État consolidé du résultat global	p. 137
Tableau de flux de trésorerie consolidé	p. 138
Etat consolidé des variations des capitaux propres	p. 139
Notes aux états financiers consolidés	p. 139-173

Rapport de l'auditeur

p. 181-186

Les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 125
État consolidé du résultat global	p. 126
Tableau de flux de trésorerie consolidé	p. 127
Etat consolidé des variations des capitaux propres	p. 128
Notes aux états financiers consolidés	p. 128-158
Rapport de l'auditeur	p. 166-171

Les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 133
État consolidé du résultat global	p. 134
Tableau de flux de trésorerie consolidé	p. 135
Etat consolidé des variations des capitaux propres	p. 136
Notes aux états financiers consolidés	p. 136-169
Rapport de l'auditeur	p. 177-186

Les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2018 tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 6
État consolidé du résultat global	p. 7
Tableau de flux de trésorerie consolidé	p. 9
Etat consolidé des variations des capitaux propres	p. 8
Notes aux états financiers consolidés	p. 10-23
Rapport de l'auditeur	p. 25-26

#### 4 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

<i>(en milliers €)</i>	6 mois	Pour la période de 12 mois se clôturant le		
	30-06-18	31-12-17	31-12-16	31-12-15
Chiffre d'affaires	0	41	0	0
Autres produits d'exploitation	1 880	4 172	4 007	3 824
Frais de recherche et développement	(6 218)	(13 122)	(13 649)	(12 910)
Frais généraux et administratifs	(1 737)	(3 385)	(3 157)	(3 138)
<b>Bénéfice (Perte) d'exploitation</b>	<b>(6 076)</b>	<b>(12 294)</b>	<b>(12 799)</b>	<b>(12 224)</b>
Résultat financier	(2 368)	(297)	(282)	(1 800)
<b>Bénéfice (Perte) courant avant impôts</b>	<b>(8 444)</b>	<b>(12 591)</b>	<b>(13 081)</b>	<b>(14 025)</b>
Impôts sur le résultat	0	(178)	60	(61)
<b>BENEFICE (PERTE) DE L'EXERCICE</b>	<b>(8 444)</b>	<b>(12 769)</b>	<b>(13 021)</b>	<b>(14 085)</b>

<b>État consolidé de la situation financière</b> <i>(en milliers €)</i>	30/06/2018	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
Actifs immobilisés	10 379	10 558	10 114	8 682
Actifs circulants	14 055	14 615	28 471	41 701
Dont les placements de trésorerie et valeurs disponibles	9 098	8 411	20 300	33 611
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>24 433</b>	<b>25 173</b>	<b>38 585</b>	<b>50 383</b>
Total Capitaux propres	4 023	2 383	15 270	28 147
Dettes à plus d'un an	11 406	12 192	12 802	11 693
Dettes à un an au plus	9 005	10 598	10 513	10 543
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>24 433</b>	<b>25 173</b>	<b>38 585</b>	<b>50 383</b>

<b>État consolidé des flux de trésorerie</b> <i>(en milliers €)</i>	6 mois 2018	Pour la période de 12 mois se clôturant 2017 2016 2015		
<b>Flux de trésorerie net provenant des activités d'exploitation</b>	(7 107)	(11 018)	(11 369)	(11 765)
<b>Flux de trésorerie net provenant des activités d'investissement</b>	(183)	(415)	(578)	(2 982)
<b>Flux de trésorerie net provenant des activités de financement</b>	7 976	(456)	(1 363)	36 781
<b>Augmentation (diminution) nette de la trésorerie</b>	<b>686</b>	<b>(11 889)</b>	<b>(13 310)</b>	<b>22 034</b>
TRÉSORERIE au début de l'exercice	8 411	20 300	33 611	11 577
TRÉSORERIE à la fin de l'exercice	9 098	8 411	23 827	33 611

## 5 À PROPOS DE BONE THERAPEUTICS

### 5.1 Information générale

Bone Therapeutics SA est le nom commercial et légal de la Société. La Société est inscrite au Registre des Personnes Morales de Charleroi sous le numéro 0882.015.654 et a été créée en Belgique le 16 juin 2006, pour une durée indéterminée. La Société est une société à responsabilité limitée constituée sous la forme juridique d'une société anonyme de droit belge. Le siège social de la Société est situé rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies (Belgique) (Tel : +32 71 12 10 00 et fax : +32 71 12 10 01).

### 5.2 Évènements importants dans le développement du business de Bone Therapeutics

Année		Jalons clés		
Année	Corporate	ALLOB	PREOB	
2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Création à partir d'un spin-off de l'Université libre de Bruxelles (Bruxelles, Belgique)</li> </ul>			
2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,9 M€ levés sous forme de financement d'amorçage</li> <li>Lancement des opérations</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>PREOB classé médicament de thérapie innovante par l'Agence Européenne des Médicaments</li> <li>Octroi du statut ODD à PREOB pour l'ostéonécrose en Europe</li> </ul>	
2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>4,5 M€ levés via un financement par capitaux propres</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Octroi du statut ODD à PREOB pour l'ostéonécrose aux États-Unis</li> </ul>	
2009		<ul style="list-style-type: none"> <li>Lancement du programme ostéoblastique allogénique ALLOB</li> </ul>		
2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obtention du certificat de conformité BPF</li> </ul>			
2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>6,6 M€ levés via un financement par capitaux propres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALLOB classé produit issu de l'ingénierie tissulaire (non combiné) sous la classification ATMP 1394/2007EMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Licence d'établissement de production tissulaire pour PREOB</li> </ul>	
2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brevet IRD (de maladies rhumatismales inflammatoires) octroyé en Europe</li> <li>Mise en place de la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire : infrastructure destinée aux essais cliniques et à la production commerciale de produits cellulaires</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Approbation de l'essai ostéonécrose Phase III PREOB en Europe et traitement des premiers patients</li> </ul>	
2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 M€ levés via un financement par capitaux propres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Licence banque tissulaire/structure intermédiaire ALLOB et</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brevet PREOB octroyé au Japon et aux États-Unis</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,8 M€ de subvention pour la recherche, accordés par l'Institut Marie Curie à la Société et à ses partenaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autorisation de fabrication pour l'Europe</li> <li>• Octroi du statut ODD (désignation orpheline) à ALLOB pour l'ostéonécrose en Europe</li> <li>• Approbation de l'essai Phase I/II ALLOB pour le traitement des fractures avec retard de consolidation</li> </ul>	
<b>2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brevet IRD octroyé au Japon &amp; en Australie</li> <li>• La Société et ses partenaires reçoivent un financement pour des travaux de recherche du prestigieux M-ERA.net</li> <li>• Bone Therapeutics et Kasios collaborent pour un produit novateur destiné à l'arthrodèse vertébrale</li> <li>• 10 M€ levés sous forme d'obligations convertibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brevet ALLOB octroyé au Japon et en Australie</li> <li>• Premier patient traité par ALLOB</li> <li>• Octroi du statut ODD (désignation orpheline) à ALLOB pour l'ostéonécrose aux États-Unis</li> <li>• Autorisation de commencer l'essai Phase IIA ALLOB pour les procédures d'arthrodèse vertébrale destinées à traiter la discopathie lombaire dégénérative</li> <li>• Confirmation de l'innocuité de l'essai Phase I/IIA ALLOB pour les fractures de retard de consolidation</li> </ul>	
<b>2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succès de l'introduction en bourse de 37 M€ sur Euronext Bruxelles et Euronext Paris</li> <li>• Ouverture officielle du nouveau siège à Gosselies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accélération de l'essai clinique ALLOB Phase I/IIA de <i>delayed-union</i></li> <li>• Traitement des premiers patients dans les essais cliniques de fusion vertébrale avec ALLOB en Phase I/IIA</li> <li>• Innocuité prouvée pour le deuxième groupe de patients de l'étude de phase I/IIA avec ALLOB pour les fractures avec retard de consolidation</li> <li>• Recrutement finalisé de la seconde cohorte de patients de l'étude de Phase IIA du produit ALLOB dans la fusion vertébrale</li> </ul>	
<b>2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Célébration de 10 ans d'innovation dans la thérapie cellulaire osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résultats d'efficacité positifs du premier patient dans l'essai de fusion vertébrale</li> <li>• Recrutement terminé pour l'étude ALLOB Phase IIA pour la fusion vertébrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démonstration de la supériorité de PREOB dans son étude de phase IIB en ostéonécrose présentée à la conférence EULAR</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nouveaux résultats d'efficacité positifs dans l'étude ALLOB de Phase I/IIA sur les fractures avec retard de consolidation</li> <li>• Données d'efficacité positives pour les 8 premiers patients pour l'étude de Phase IIA d'ALLOB dans la fusion vertébrale</li> </ul>	
<b>2017</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recrutement finalisé pour les 16 premiers patients de l'étude de Phase I/IIA avec ALLOB dans les fractures avec retard de consolidation</li> <li>• L'Office Européen des Brevets notifie la Société de son intention de délivrer un brevet pour sa plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique</li> <li>• Résultats intermédiaires robustes dans l'étude de Phase IIA avec ALLOB dans la fusion vertébrale</li> <li>• L'ensemble des patients ont satisfait au critère principal d'évaluation de l'analyse intérimaire de la Phase I/IIA avec ALLOB dans les fractures avec retard de consolidation, conduisant à l'arrêt anticipé de l'étude</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalisation du recrutement des patients pour l'analyse intérimaire de l'étude de Phase III avec PREOB dans l'ostéonécrose</li> <li>• Signature d'un accord de licence exclusive avec Asahi Kasei pour le développement et la commercialisation de PREOB au Japon</li> </ul>
<b>2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone Therapeutics collecte 19,45 M€ d'engagements dans le cadre d'un placement d'obligations convertibles</li> <li>• Premières données prometteuses sur l'efficacité du viscosupplément JTA-004, élargissant le pipeline clinique de la société</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalisation du recrutement des patients pour l'étude de Phase IIA dans la fusion vertébrale avec ALLOB</li> <li>• Résultats finaux positifs de l'étude ALLOB Phase I/IIA sur les fractures avec retard de consolidation</li> <li>• Optimisation du processus de production offrant des améliorations critiques pour le futur système commercial qui sera appliqué à tous les essais cliniques sur plateformes allogéniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude de phase III PREOB sur l'ostéonécrose de la hanche interrompue pour des raisons de futilité</li> </ul>

### 5.3 Investissements

La Société a finalisé ses investissements dans ses nouvelles installations dans le BioPark de Gosselies (rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies, Belgique) par le biais de SCTS.

Les nouvelles installations hébergent les activités de la Société et celles de SCTS sur le plan de la production, de la recherche et du développement (y compris le développement de processus de production) et accueillent le siège social de la Société ainsi que celui de SCTS. La conception modulaire de l'installation permettra une augmentation progressive de la capacité de production pour répondre aux exigences précommerciales et commerciales pour ALLOB.

Le projet complet représentait un investissement initial d'environ 9,50 M€, comprenant un investissement foncier (un terrain) de 0,23 M€ et un investissement dans la société SISE SA de 0,28 M€ (cf. ci-dessous). Le plan d'investissement a été étalé en trois phases. Une première phase s'est achevée fin mars 2015 et comprenait l'ossature complète du bâtiment et la finalisation des installations administratives et de recherche et de développement. La deuxième phase comprenant les deux premières unités de fabrication a été terminée et validée en 2017. L'installation a été inspectée par l'inspection de l'Agence Fédérale Belge des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Le certificat BPF a été délivré par l'AFMPS le 19 décembre 2017 et l'autorisation de fabriquer les produits médicaux de recherche PREOB selon le processus BPF le 19 janvier 2018. L'enregistrement du site de Gosselies en tant qu'établissement de production de Matériel Corporel Humain, selon l'arrêté royal du 28 septembre 2009, a été introduit avec la division du sang et du matériel corporel de l'AFMPS. Dans le courant du deuxième trimestre 2018, les activités de production ont été transférées vers les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles). En 2018, les validations nécessaires pour assurer la production d'ALLOB pour les prochains essais cliniques du second semestre 2018 seront réalisées.

La troisième phase comprend l'installation de quatre unités de production supplémentaires afin de répondre aux exigences des futures productions pour les essais cliniques, les activités de précommercialisation et les premières activités commerciales. D'autres bâtiments de production pourront être ajoutés à l'avenir afin d'augmenter la capacité en fonction de la demande. Ces modules additionnels ne relèvent pas du champ d'application du budget d'investissement précité.

L'infrastructure totale représente environ 3 000 m<sup>2</sup>, dont 1 700 m<sup>2</sup> de facilités administratives et d'installations de R&D, y compris une animalerie et 1 300 m<sup>2</sup> destinés aux activités de production. La nouvelle animalerie permet à la Société la poursuite des études animales précliniques nécessaires pour soutenir le développement de candidats cliniques et précliniques. Ces études animales englobent, entre autres, des études d'efficacité et de toxicité légalement requises.

Au 31 décembre 2017, le montant de l'investissement s'élevait à 8,56 M€. Jusqu'à l'achèvement de la deuxième phase, le projet d'investissement a été financé à partir de quatre sources. L'investissement direct pour la Société s'élève à 1,27 M€, correspondant aux placements en actions de la Société dans SCTS. En plus du placement en actions de la Société, un montant de 1,28 M€ en capitaux propres a été fourni par d'autres actionnaires de SCTS, représentant la participation sans contrôle. Un montant supplémentaire de 0,87 M€ en prêts subordonnés a été fourni par deux organismes régionaux d'investissement (parties liées) et 2,53 M€ sur un montant initial de 2,91 M€ proviennent d'une prime à l'investissement octroyée par la Région aux termes de l'Accord PME (les fonds inutilisés de la prime initiale, soit 0,38 M€ fin 2015, ne peuvent plus être utilisés pour financer le projet au-delà du 31 décembre 2016). Enfin, 3,25 M€ ont été prévus sous forme de prêts bancaires à parts égales par BNP Paribas Fortis SA et ING Banque SA. Pour l'achèvement de la troisième phase, la Société réestimera les besoins budgétaires en temps voulu. Les nouvelles unités devraient déjà utiliser les dernières technologies disponibles actuellement et pourraient influencer les besoins financiers.

L'installation s'inscrit dans le cadre d'un projet plus vaste baptisé PWTC (Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire) par lequel deux entreprises de thérapie cellulaire<sup>1</sup> se sont alliées pour construire ensemble des infrastructures sur le parc industriel « Aéroport » à Gosselies. Elles feront ainsi appel au maximum à des services partagés fournis par une troisième entité, SISE (Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies) SA, afin d'établir leur projet industriel tout en gardant le contrôle de leurs processus de production et de leur savoir-faire en disposant de leur propre infrastructure de production, physiquement séparée. Le projet permettra aux deux entreprises d'élargir considérablement leur capacité de production à l'avenir. Outre un prestataire de services, SISE SA est également le propriétaire du terrain sur lequel l'infrastructure de SCTS est construite. Un contrat de leasing à long terme (99 années) a été conclu entre SISE et SCTS.

La Société investit régulièrement dans des équipements en appui de ses activités de production et de R&D.

Liste des principaux investissements de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2017, le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2015 (en ne tenant pas compte de la reconnaissance du subside à l'investissement de 2,53 M€ mentionné ci-dessus) :

(en milliers €)	2017	2016	2015	Avant 2015	Total
	Nouveau	Nouveau	Nouveau	Nouveau	
Bâtiment	310	573	2 812	5 005	8 700
Équipement de laboratoire	86	184	91	1 854	2 215
Terrain	0	0	0	233	233
Autres	7	35	43	183	268
Immobilisations incorporelles	9	29	52	121	211

- Le bâtiment réfère aux nouvelles infrastructures construites par SCTS sur le BioPark de Gosselies. Les investissements s'élèvent à 2,81 M€ pour 2015, à 0,57 M€ pour 2016 et à 0,31 M€ pour 2017. Au 31 décembre 2017, le montant total investi s'élève à 8,70 M€.
- L'équipement de laboratoire comprend des immobilisations à hauteur de 0,09 M€ en 2015, de 0,18 M€ en 2016 et de 0,09 M€ en 2017. Au 31 décembre 2017, le montant total investi s'élève à 2,2 M€.
- Le terrain fait l'objet d'un droit de leasing à long terme de 99 ans et les nouvelles installations de la Société y sont construites. Le montant s'élève à 0,23 M€.
- Les autres investissements comprennent du matériel informatique et du mobilier de bureau. Au 31 décembre 2017, le montant total investi s'élève à 0,27 M€.
- Les immobilisations incorporelles ne comprennent que des logiciels. Au 31 décembre 2017, le montant total investi s'élève à 0,21 M€.

À la date du Document d'enregistrement, il n'y a pas engagements fermes pour l'achèvement des installations à Gosselies.

### 5.3.1 SISE et le GIE BOCEGO

SISE et le Groupement d'Intérêt Économique BOCEGO (composé de la Société et de SCTS) (« **GIE BOCEGO** ») ont reçu (i) des subventions destinées spécifiquement à soutenir la création d'emplois et de

<sup>1</sup> Bone Therapeutics SA par l'intermédiaire de SCTS SA et Promethera SA par l'intermédiaire de sa filiale HCTS (Hepathic Cell Therapy Support) SA.

valeurs ajoutées par les PME et (ii) une exonération de l'impôt foncier en raison d'un programme d'investissement destiné à la création de nouvelles unités d'emploi, en vertu de deux accords datés du 16 septembre 2013 entre la Région wallonne et SISE et du 24 avril 2014 entre la Région et le GIE BOCEGO. Les subventions accordées au titre de ces accords s'élèvent respectivement à 769 792,91 € (sur un total d'un montant initial de 830 370,00 €) et à 2 531 637,88 € (sur un total d'un montant initial de 2,91 M€). L'exonération de l'impôt foncier est valable durant une période de 5 ans par rapport à un montant maximum relatif aux investissements dans des immobilisations corporelles.

La Société et SCTS ont reçu une subvention d'un montant de 2,91 M€ (financée directement par la Région wallonne pour un montant de 1,89 M€, et par l'Union européenne pour un montant de 1,02 M€), qui couvre 32,31 % des 9,00 M€ de coûts de construction du bâtiment. Le coût total prévu représente 9,5 M€, en prenant en compte la participation liée de SISE SA, les contrats de bail et les coûts qui y sont liés. Le paiement de la subvention a eu lieu de façon graduelle, conformément au programme d'investissement et à la progression des travaux de construction (après 40 % de l'investissement, après 70 % de l'investissement et après la finalisation de l'investissement). Pour obtenir la totalité de la subvention, le projet devait être achevé pour fin 2015. Puisqu'il a été décidé de compléter la troisième phase du projet ultérieurement et puisque la deuxième phase n'était pas terminée fin 2015, le montant total pouvant être réclamé pour ce projet a été limité à 32,31 % du montant dépensé jusque fin 2015. Au début 2016, le montant final qui pouvait être réclamé s'élevait à 2,53 M€. Les fonds non réclamés, soit 0,38 M€, ne sont plus disponibles. Pour la troisième phase, la Société cherchera à bénéficier de nouveaux subsides similaires, dans le cas où de tels fonds seraient encore disponibles. Le montant des subsides dépendra des subsides disponibles et du capital nécessaire pour achever la troisième phase.

L'octroi de la subvention a été soumis à une série de conditions liées à la Société, qui pourraient donner lieu à une demande (partielle) de restitution de la part de la Région wallonne et de l'Union européenne en cas de non-conformité avec celle-ci. Par exemple, la Société (en sa qualité de membre du GIE BOCEGO) devra employer (en moyenne) un nombre minimum additionnel d'employés (33,75 personnes – nombre calculé en fonction de la somme réclamée fin 2015) sur son site de Gosselies, du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2021. En sus des conditions spécifiques mentionnées ci-dessus en lien avec la Société, la convention de subvention contient également des conditions plus générales qui sont habituelles pour des subventions, telles que des conditions liées aux obligations de publicité et d'information et des conditions liées au respect des réglementations fiscales, sociales et environnementales.

#### **5.4 Procédures légales**

La Société n'est engagée, ou n'a été engagée, dans aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage au cours des douze derniers mois précédant la date du Document d'enregistrement pouvant avoir ou ayant eu récemment une incidence déterminante sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

#### **5.5 Changement substantiel de la situation financière ou commerciale de Bone Therapeutics depuis le 31 décembre 2017**

Le 7 mars 2018, la Société a annoncé le succès du placement privé de ses obligations convertibles de premier rang non garanties, (les « OC »), avec 19,45 M€ d'engagements collectés.

Les OC sont enregistrées au nominatif pour un montant nominal de 2 500 €. Les OC ne portent pas intérêt, et arriveront à échéance 12 mois après leur émission. Les OC sont convertibles en actions ordinaires à la demande des détenteurs avant l'échéance et seront automatiquement converties à l'échéance au Prix de Conversion. Le prix de conversion des OC est égal à 92% du cours moyen pondéré des actions de la Société, tel que publié par Bloomberg LP le jour de bourse précédant la demande de conversion du détenteur de l'OC ou l'échéance. Le prix ne pourra toutefois être inférieur à la valeur nominale des actions de la Société (2,14 €). Dès la conversion des OC, les nouvelles actions émises seront immédiatement assorties des mêmes droits que les autres actions existantes, et seront négociables sur les marchés Euronext Bruxelles et Paris. La Société se réserve le droit de racheter les OC à un prix de 2 577,31 € plutôt que d'émettre de nouvelles actions.

Chaque OC est assortie de 19 bons de souscription d'obligations au nominatif d'une durée de 19 mois (les « Bons de souscription d'obligations »). Chaque Bon de souscription d'obligations donne droit à la souscription d'une OC et peut être exercé à un prix d'exercice de 2 500 € par OC, sur demande du détenteur du Bon de souscription à tout moment pendant la durée du Bon de souscription. Les détenteurs de Bons de souscription sont tenus d'exercer au moins l'un des 19 Bons de souscription tous les 30 jours calendaires.

Un montant total de 19,45 M€ d'engagements a été souscrit à l'occasion du placement privé. Certains investisseurs ayant immédiatement décidé d'exercer des Bons de souscription, le produit brut initial du placement s'est élevé à 6,58 M€, et 565 773 nouvelles actions ont été créées, portant le nombre total d'actions en circulation à 7 415 427 actions ordinaires (contre 6 849 654 actions ordinaires, précédemment). Les warrants restants seront exercés au cours d'une période maximale de 19 mois, pour un produit supplémentaire de 12,87 M€.

Les OC ont été placées dans le cadre d'une procédure de construction accélérée d'un livre d'ordres ouvert aux investisseurs institutionnels et assimilés, au titre des exceptions uniquement applicables aux placements privés. Bryan, Garnier & Co. est intervenu en qualité de Chef de file pour le placement.

La Société a émis des obligations convertibles et des bons de souscription pour souscrire à des obligations convertibles. À la date du présent document d'enregistrement, 95 obligations convertibles sont en circulation, avec une valeur nominale totale de 237 500 EUR et 2 280 bons de souscription d'obligations sont en circulation.

## **5.6 Perspectives 2018-2019**

Une bonne gestion de la trésorerie restera une priorité essentielle, l'accent étant mis sur la consommation de trésorerie nette. La Société confirme que la consommation de trésorerie prévue (hors produit de financement) pour l'ensemble de l'exercice 2018 se situera dans la fourchette de 15 à 16 millions d'euros, conformément aux prévisions antérieures. Sur la base de ses priorités actuelles, la société s'attend à disposer de suffisamment de trésorerie pour atteindre ses objectifs jusqu'à la fin du troisième trimestre 2019. La Société estime actuellement qu'elle prévoit une consommation nette de trésorerie similaire à l'année 2018 pour se situer entre 15 et 16 millions d'euros en 2019.

## **6 APERÇU DE LA SOCIÉTÉ**

### **6.1 Activités de Bone Therapeutics**

La Société est une société de biotechnologie disposant d'un portefeuille mature de produits cellulaires destinés à l'orthopédie et aux maladies osseuses (trois Phases II). Ces domaines se caractérisent par des besoins médicaux largement non satisfaits en raison du manque de traitements efficaces et sûrs, non invasifs et par une faible concurrence, et ce, en dépit des considérables débouchés commerciaux. En effet, le traitement de référence actuel implique de la chirurgie lourde et un rétablissement de longue durée. La Société développe une approche nouvelle et unique de traitement à base de cellules différenciées (à savoir des ostéoblastes) administrées par une procédure percutanée mini-invasive ou via une simple injection, qui devrait offrir des avantages significatifs par rapport au traitement de référence actuel, ou l'améliorer.

Les programmes de R&D de la Société sont fondés sur des résultats cliniques et de solides bases précliniques. La Société dispose de connaissances approfondies dans le domaine de la physiologie osseuse et de la pathophysiologie et collabore étroitement avec de prestigieuses institutions académiques et médicales. La Société détient des droits mondiaux pour une série de brevets et de technologies liés aux produits de thérapie cellulaire, leurs méthodes de production et leurs applications.

### **6.2 Mission et stratégie de la Société**

La Société entend se positionner comme société leader dans le développement de thérapies régénératives innovantes pour des indications dont les besoins médicaux sont fortement insatisfaits (c'est-à-dire, des maladies incurables par le biais des thérapies actuelles<sup>2</sup>) dans les domaines de l'orthopédie et des maladies osseuses. Afin d'atteindre cet objectif, la Société poursuit les stratégies suivantes :

- Faire évoluer et terminer l'essai clinique de Phase III avec son produit autologue PREOB<sup>®</sup> pour fournir la preuve de concept d'une thérapie cellulaire dans le domaine de l'orthopédie et des maladies osseuses pour avancer vers l'autorisation de mise sur le marché.
- Finaliser les essais prometteurs de Phase IIA avec le produit allogénique ALLOB pour des indications plus larges, une approche allogénique étant mieux adaptée à ces dernières.
- Miser sur la plateforme de différenciation des cellules et faire progresser le portefeuille préclinique
- Intensifier les capacités de fabrication de production
- Poursuivre le développement et conclure des partenariats commerciaux

### **6.3 Technologie**

La plateforme technologique de la Société repose sur une approche unique par laquelle les cellules souches mésenchymateuses, issues de la moelle osseuse de patients ou de donneurs sains, sont incitées à se différencier en cellules ostéogéniques (capables de générer un tissu osseux). Ces cellules ostéogéniques sont impliquées dans l'homéostasie osseuse et régulent la dynamique et le remodelage constant du squelette. Elles sont responsables de la synthèse de la matrice osseuse et de la minéralisation ultérieure, et par conséquent de la génération de nouveaux tissus osseux.

---

<sup>2</sup> FDA Guidance for Industry – Available Therapy, juillet 2004.

L'implantation localisée de cellules biologiquement actives pour la formation d'os à l'endroit du défaut osseux est destinée à imiter le processus naturel de formation et de réparation osseuse.

Plus précisément, le mode d'action est double :

- D'une part, les cellules formant l'os remplaceront les cellules ostéogéniques défectueuses ou manquantes et formeront un nouvel os et répareront l'os défectueux.
- D'autre part, la présence de cellules ostéogéniques créera un environnement osseux sain par le recrutement de cellules hématopoïétiques et ostéoprogénitrices, et la sécrétion de protéines de la matrice.

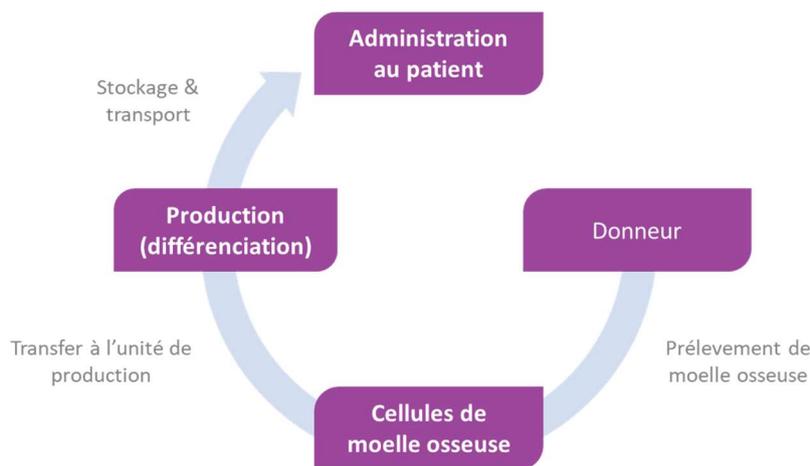
Les cellules implantées adhéreront au tissu et à la matrice qui existent, où ils produiront une nouvelle matrice osseuse qui sera calcifiée. Pour terminer, les cellules se différencieront en ostéocytes et s'incrusteront dans la nouvelle matrice osseuse calcifiée.

La Société vise à améliorer :

- l'efficacité, en développant des produits de thérapie cellulaire innovants composés de cellules ostéogéniques différenciées;
- l'innocuité, en proposant une approche mini-invasive impliquant l'implantation de cellules directement à l'endroit du défaut osseux, à travers la peau et à l'aide d'une aiguille ou d'une tréphine, éliminant ainsi la nécessité d'une chirurgie invasive.

L'utilisation unique de cellules ostéogéniques différenciées offre des avantages potentiels par rapport à d'autres types de cellules (y compris les cellules souches indifférenciées) :

- En ce qui concerne l'efficacité, les souches différenciées de la Société ont déjà acquis la capacité de formation osseuse et sont donc plus susceptibles de produire des effets bénéfiques en cas de maladies osseuses.
- Cette différenciation explique également la meilleure innocuité. La fonction acquise devrait minimiser le risque de toxicité due à des activités biologiques indésirables ainsi que la prolifération non contrôlée.



**Figure :** Le diagramme ci-dessus montre le cycle de production des produits de la Société à partir du prélèvement de la moelle osseuse d'un donneur sain (ALLOB) pour obtenir les cellules souches qui sont cultivées et différenciées dans des cellules ostéogéniques et implantées à l'endroit du défaut osseux.

### 6.3.1 ALLOB : produit de thérapie cellulaire allogénique

ALLOB est le produit allogénique de la Société et se compose de cellules ostéogéniques allogéniques humaines issues de la culture de CSM de moelle ou de donneurs volontaires adultes en bonne santé. Une aspiration de la moelle osseuse est réalisée à partir de la crête iliaque du patient sous anesthésie locale, après quoi les CSM sont isolées, développées et différenciées. La partie active du produit comprend donc des cellules allogéniques humaines formant des os. ALLOB a été classé en tant que produit issu de l'ingénierie tissulaire (non combiné) par l'EMA sous la classification ATMP 1394/2007. Le processus de fabrication est exécuté dans le strict respect des BPF et suit des procédures garantissant une fabrication aseptique, une traçabilité complète et un contrôle de la qualité.

Les cellules ALLOB expriment des gènes ostéoblastiques maîtres, des marqueurs d'adhérence mésenchymateuse et à la matrice osseuse et des propriétés de formation osseuse. Les cellules ont donc la capacité d'adhérer, de synthétiser et de minéraliser la nouvelle matrice osseuse. La transplantation des cellules ALLOB de même que la capacité de formation et de réparation osseuse, ont été démontrées sur un modèle murin par administration locale à l'endroit du défaut.

Des études d'innocuité n'ont pas montré de changements dans les signes cliniques ni dans les paramètres de laboratoire, et aucune anomalie n'a été détectée dans les observations microscopiques ou macroscopiques. En outre, aucune formation osseuse ectopique (ce qui signifie dans un endroit anormal) n'a pu être détectée lorsque les cellules ont été injectées dans les muscles. L'innocuité a été étudiée plus avant par l'administration intraveineuse à fortes doses d'ALLOB à des souris immunodéficientes. Ces doses élevées n'ont pas provoqué de morbidité ni de mortalité excessive au cours d'une période d'observation de 24 semaines et aucune preuve de formation osseuse ectopique ni d'autres anomalies n'ont été détectées.

Des études de biodistribution réalisées après injection d'ALLOB à l'endroit de la fracture ont confirmé que les cellules persistent au site de fracture et ne migrent pas ni ne s'accumulent dans d'autres organes non osseux comme le cerveau, le cœur ou les poumons.

Des expériences précliniques supplémentaires ont été conçues pour étudier l'utilisation d'ALLOB en combinaison avec des granules de biocéramique pour les procédures d'arthrodèse vertébrale. La matrice en biocéramique est un substitut osseux synthétique conçu, optimisé et indiqué pour le comblement osseux, en particulier pour les procédures d'arthrodèse vertébrale. Il a été démontré que les cellules ALLOB adhèrent et se propagent à l'intérieur des pores des granules. Tout aussi important, les cellules ALLOB se sont avérées migrer hors des granules, adhérer et croître en culture.

L'efficacité du mélange de granules ALLOB /  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) a été évaluée *in vivo* dans un modèle de réparation osseuse et comparée à l'administration de granules uniquement à titre de contrôle. Après 28 jours, tous les animaux traités à l'ALLOB /  $\beta$ -TCP présentaient une formation osseuse, alors qu'aucun des animaux témoins n'en faisait état.

### 6.3.2 Administration par le biais d'une approche mini-invasive

L'administration des cellules s'effectue par une technique mini-invasive. Les cellules sont administrées directement à l'endroit du défaut osseux par une incision cutanée mineure à l'aide d'un trocart de 5 mm de diamètre (c.à.d. l'équivalent d'une grande aiguille). Durant l'implantation, la position du trocart à l'endroit du défaut osseux est visualisée par fluoroscopie, une radiographie standard utilisée par les chirurgiens orthopédiques. La procédure simpliste est réalisée sous anesthésie dans une salle d'opération, l'administration ne prenant que 20 à 40 minutes au total.

En cas d'arthrodèse spinale lombaire, ALLOB est mélangé aux granules —  $\beta$ -TCP et administré localement à l'endroit de l'intervention vertébrale. La procédure comprend le placement d'une cage intersomatique (c'est-à-dire entre les vertèbres) et est réalisée sous anesthésie générale, conformément à la procédure de traitement de référence du site d'investigation.

### 6.3.3 Optimiser le processus de fabrication allogénique

Centrée sur sa plate-forme de thérapie cellulaire allogénique standard, Bone Therapeutics a optimisé son

processus de fabrication ALLOB afin d'améliorer la cohérence, l'évolutivité, la rentabilité et la facilité d'utilisation, deux éléments essentiels au développement et à la commercialisation des produits de thérapie cellulaire.

La société a développé avec succès un processus optimisé qui, devrait répondre à ces objectifs. Le processus de production optimisé augmente considérablement le rendement de production en générant des dizaines de milliers de doses d'ALLOB par don de moelle osseuse. De plus, le produit final ALLOB sera cryoconservé, ce qui facilitera son expédition et permettra de le stocker sous forme congelée au niveau hospitalier, le rendant ainsi facilement disponible pour les patients dans le besoin. Le processus réduira donc substantiellement les coûts de production globaux, simplifiera la logistique de la chaîne d'approvisionnement, améliorera l'accessibilité des patients et facilitera la commercialisation mondiale à un coût plus abordable pour de larges populations de patients.

Bone Therapeutics pense que le procédé de fabrication optimisé est essentiel au succès commercial futur d'ALLOB. Afin d'éviter les changements de processus au cours des phases ultérieures du développement, d'accroître la rentabilité et de simplifier la mise sur le marché de ALLOB, la Société mettra en œuvre le processus de production optimisé pour tous les essais cliniques futurs avec ALLOB.

#### 6.3.4 *PREOB : produit cellulaire autologue (discontinué)*

PREOB est un médicament à base de cellules (« CBMP ») dérivé de MSC autologue (dérivé du patient) de la moelle osseuse. PREOB était en cours de développement pour le traitement des fractures non consolidées et de la maladie orpheline, l'ostéonécrose de la hanche.

Le 6 novembre 2018, la société a annoncé que le Data and Safety Monitoring Board (DSMB) recommandait l'arrêt de l'essai de phase III PREOB sur l'ostéonécrose de la hanche, les résultats provisoires laissant penser qu'il était peu probable que l'objectif principal soit atteint à l'analyse finale. En septembre 2017, à la suite de l'annonce des données provisoires et de l'arrêt anticipé de l'étude de phase IIA sur les fractures avec retard de consolidation avec ALLOB, la société a décidé d'interrompre l'étude de phase IIB / III dans les échecs de consolidation (non-union) avec PREOB. La société concentrera ses efforts sur ALLOB sur le marché des fractures difficiles et accordera la priorité à l'indication de fractures avec retard de consolidation (ou de patients présentant un risque de non-union) avec ALLOB, par rapport à l'indication de non-union avec PREOB. PREOB a été bien toléré par les patients des deux études.

L'arrêt des études PREOB n'est pas indicatif des résultats des essais cliniques en cours avec ALLOB. Bien que PREOB et ALLOB soient tous deux des produits de formation de cellules osseuses, ALLOB présente des caractéristiques intrinsèques supérieures d'un point de vue clinique et commercial, ce qui le différencie du produit autologue PREOB. Cliniquement, ALLOB a été caractérisé de manière détaillée et a montré des capacités ostéogéniques supérieures (c'est-à-dire, formation directe d'os) par rapport à PREOB. Les cellules ALLOB sont produites à partir de la moelle d'un donneur en bonne santé, et non à partir du patient, ce qui permet d'obtenir une qualité constante, ce qui permet d'injecter plusieurs fois plus de cellules formant des os par rapport à PREOB. Sur le plan commercial, l'ALLOB peut être produit en grande quantité et étant un produit cryoconservé, il peut être facilement transporté et stocké, ce qui en fait un produit prêt à l'emploi. Ces facteurs permettent à ALLOB d'être produit de manière plus économique et plus facile à utiliser, augmentant ainsi les possibilités de remboursement.

L'arrêt anticipé de l'étude de phase III sur l'ostéonécrose n'a pas d'impact majeur sur l'utilisation des espèces par la société. Bien que le recrutement des patients ait été stoppé, les opérations liées à l'étude se poursuivront car la résiliation a généré des activités supplémentaires (verrous finaux de la base de données, analyses statistiques finales, suivi de la sécurité des patients actuellement inscrits, fermetures de sites, etc.). Par conséquent, la société estime que l'utilisation de l'étude sur l'ostéonécrose n'aurait aucun changement majeur dans la consommation de sa trésorerie au cours des mois suivant l'arrêt de l'étude. L'achèvement des études PREOB n'a également aucun impact sur les investissements futurs concernant le renforcement des capacités de fabrication.

Les licences concernant les droits de propriété intellectuelle accordés à PREOB par des tiers, telles que ULB-028, restent en place, car elles couvrent également la plate-forme allogénique. Comme la société reste

propriétaire des données PREOB, les accords de financement (avances récupérables) avec la Région wallonne ne seront pas affectés. Le contrat de licence entre la société et Asahi Kasei est en cours de discussion.

### 6.3.5 *JTA-004: un viscosupplément amélioré*

Parallèlement à son portefeuille de produits de thérapie cellulaire et à sa mission consistant à créer des solutions innovantes pour les problèmes orthopédiques, Bone Therapeutics développe également un viscosupplément amélioré pour le traitement de l'arthrose, JTA-004. JTA-004 est un produit de viscosupplément non cellulaire breveté, actuellement en cours d'évaluation pour le traitement de l'arthrose du genou (KOA). Les viscosuppléments sont des solutions injectables contenant de l'acide hyaluronique (HA), un composant essentiel du liquide synovial de l'articulation du genou, qui ont pour objectif de lubrifier et de protéger le cartilage de l'articulation arthritique. En plus de HA, JTA-004 contient également un agent analgésique et anti-inflammatoire et une solution de protéines enrichies. En raison de sa composition unique, JTA-004 a montré des avantages distincts dans les études précliniques par rapport à d'autres viscosuppléments, notamment une activité anti-inflammatoire et un effet de lubrification prolongé.

## 6.4 Pipeline clinique actuel et perspectives 2018/2019

Le produit de thérapie cellulaire de Bone Therapeutics, le produit allogénique ALLOB, et le viscosupplément JTA-004 sont actuellement en cours de développement clinique pour trois indications dans le domaine de l'orthopédie et des maladies osseuses.

ALLOB est évalué dans deux études de Phase II :

- Fractures avec retard de consolidation : En septembre 2018, la Société a annoncé les résultats finaux de son étude de Phase I/IIA, encourageant la poursuite du développement clinique futur de cette indication. Une Phase IIb est actuellement en préparation.
- Fusion vertébrale : En septembre 2017, la Société a annoncés des données intermédiaires positives pour son étude de Phase IIA. Le recrutement pour l'étude a été finalisé en février 2018. Les résultats finaux sont attendus mi-2019

JTA-004 était évalué dans le cadre d'un essai de Phase II sur l'arthrose du genou. Les premiers résultats ont montré qu'une unique injection intra-articulaire de JTA-004 était plus efficace contre la douleur que le produit de référence, l'un des viscosuppléments leader du marché.

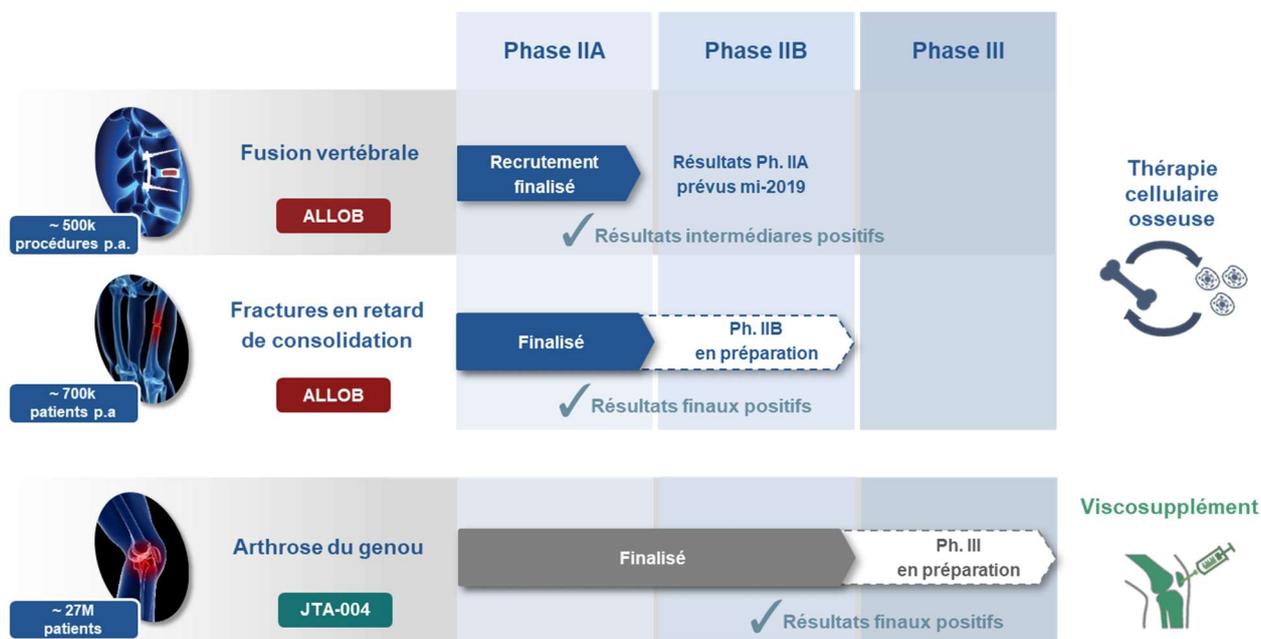


Figure : Portefeuille clinique pour ALLOB : approche allogénique, et le viscosupplément JTA-004<sup>3</sup>.

Les études de Phase III pour les fractures avec échec de consolidation et pour l'ostéonécrose de la hanche avec PREOB ayant été interrompues, le délai estimé de mise sur le marché du premier produit de la Société, 2020, tel que mentionné dans le prospectus IPO de 2015, doit être revu. A la date du dépôt du présent document de référence, la Société est toujours en cours de préparation des études Phase III avec JTA-004 et Phase IIB pour les fractures avec retard de consolidation, elle n'est donc pas en mesure de communiquer des perspectives à long terme. Lorsque la planification de ces études aura été précisée et approuvée, un calendrier indicatif des études sera communiqué au marché dans une communication ultérieure.

### Perspectives 2018 - 2019

La priorité actuelle de la Société est le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation d'étude clinique auprès des autorités réglementaires afin de permettre le démarrage d'une étude de Phase IIB dans les fractures avec retard de consolidation avec ALLOB, en utilisant le processus de production optimisé. Bone Therapeutics prépare actuellement les données non cliniques requises à cette fin, et prévoit de déposer la demande pour une

<sup>3</sup> Changements dans le portefeuille par rapport à l'année dernière. Comme indiqué dans notre mise à jour du 11 décembre 2017, la Société a décidé d'arrêter :

- Révision de la fusion vertébrale

Eu égard aux résultats intermédiaires positifs de l'étude de Phase IIA dans la fusion vertébrale, la Société a décidé de concentrer ses ressources sur la production d'un ensemble de données validées relatives à l'utilisation d'ALLOB dans la fusion vertébrale, avant de poursuivre son développement dans d'autres indications du rachis. Par conséquent, et compte tenu de la recommandation des investigateurs d'optimiser la procédure d'implantation d'ALLOB chez les patients en révision de la fusion vertébrale, le développement de l'indication révision de la fusion vertébrale, ainsi que le recrutement de l'étude de Phase IIA, ont été interrompus. ALLOB a été bien toléré, mais le nombre limité de patients inclus dans l'étude ne permettra pas à la Société de tirer des conclusions pertinentes dans cette indication.

- Fractures avec échec de consolidation

À la suite des solides résultats intermédiaires de l'étude de Phase IIA dans les fractures avec retard de consolidation, et de l'arrêt anticipé de l'étude pour bonne efficacité qui en a résulté, la Société a décidé de concentrer ses efforts sur ALLOB dans le marché des fractures difficiles. Elle donne ainsi la priorité à l'indication « fractures avec retard de consolidation » (ou présentant un risque de non-consolidation) avec ALLOB par rapport à l'indication « fractures avec échec de consolidation » avec PREOB. Bone Therapeutics a par conséquent décidé de ne pas poursuivre le recrutement, et de mettre fin à l'étude de Phase IIB/III dans les fractures avec échec de consolidation avec PREOB dès que le suivi des patients actuellement inclus sera terminé. PREOB a été bien toléré mais le nombre de patients inclus dans l'étude sur les fractures avec échec de consolidation étant limité, en raison d'un recrutement lent, il ne permettra pas à la Société de tirer des conclusions pertinentes dans cette indication. Aucun développement n'est actuellement en cours avec ALLOB ou PREOB dans l'indication échec de consolidation et si la Société était amenée à reconsidérer cette indication, l'initiation d'une nouvelle étude serait alors requise.

étude clinique multicentrique, randomisée, et contrôlée au second semestre 2019. L'étude étant en cours de préparation, aucune décision n'a été prise quant à la poursuite de l'essai clinique aux États-Unis.

Bone Therapeutics prévoit de publier, mi-2019, les principaux résultats des 32 patients de son étude de Phase IIA dans la fusion vertébrale avec ALLOB, au terme d'une période de suivi de 12 mois.

## 6.5 Principaux marchés

Le secteur des affections osseuses, dans lequel la Société opère, englobe diverses pathologies, partant de lésions orthopédiques comme de graves fractures et des maladies impliquant le risque de fractures osseuses (hanches) jusqu'aux problèmes tels que le traitement des maladies dégénératives des disques vertébraux. En fonction de l'indication, la concurrence pourrait émaner d'entreprises pharmaceutiques, biopharmaceutiques (y compris celles spécialisées en thérapie régénérative et cellulaire) et/ou d'entreprises de dispositifs médicaux, ainsi que d'instituts de recherche.

Le marché dans lequel la Société exploite les chirurgies de la hanche, les implants vertébraux, les stimuli de la croissance des os et ce qui est orthopédique (tenant compte de la viscosuppléance mais sans compter le marché de l'ostéoporose) représente un marché global de près de 22 milliards de dollars en 2017 pour le traitement de plus de 250 millions de patients, qui peuvent être décomposés dans les segments suivants<sup>45</sup> :

Segment	Nombre de patients	Product sales in million USD
Réparation de fractures	8 000 000	6 920
Implants/Instrumentations vertébrales	3 000 000	9 081
Stimulation de croissance osseuse	Inclus ci-dessus	670
Orthobiologiques	250 000 000	5 097
<b>Total</b>	<b>261 000 000</b>	<b>21 768</b>

- Les réparations de fractures couvrent tous les matériaux utilisés aujourd'hui pour réparer les fractures récentes à l'intérieur comme à l'extérieur, tels que les plaques, les vis, les ongles intramédullaires, les broches, les fils, les agrafes et les fixateurs externes.
- Tous les implants/instruments de la colonne vertébrale sont des implants utilisés pour traiter les maladies du disque dégénératif, les disques herniaires, la scoliose et les fractures vertébrales et autres, tels que les vis pédiculaires, les plaques, les tiges, les crochets, les vis, les disques artificiels, les dispositifs de préservation du mouvement, les outils de discectomie et les produits de vertébroplastie/kypoplastie.
- La stimulation de la croissance osseuse se réfère à l'équipement utilisé pour traiter les fractures et à l'appui de la fusion spinale pour stimuler la croissance osseuse par ultrasons, champs électromagnétiques pulsés et thérapie par ondes de choc extracorporelles.
- Les orthobiologiques sont des produits biologiques et biochimiques avec des applications en orthopédie telles que des allogreffes et de xélogreffes ; substituts synthétiques de greffe osseuse ; viscosuppléments d'acide hyaluronique ; systèmes autologues de plaquettes/plasma, produits à base de cellules pour la réparation de tissus, facteurs de croissance et protéines osseuses, réparation de tissus mous, remplacement et produits de renforcement et des technologies anti-adhérence et viscosuppléments d'acide hyaluronique.

<sup>4</sup> Orthoworld, The Orthopaedic Industry Annual Report, 2013 and 2017 (relating to knee, fracture repair, spine and orthobiologics) – Global Data - Medipoint, Bone Growth Stimulators Analysis and Market Forecast, 2017 (relating to bone growth stimulation).

<sup>5</sup> Vos et al., A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380:2163-96

La Société se concentre actuellement sur les trois principales conditions orthopédiques : les fractures avec retard de consolidation, la fusion vertébrale et l'arthrose du genou. Les domaines de la réparation et de la prévention de fractures se caractérisent par des besoins médicaux largement non satisfaits (à savoir un besoin médical qui n'est pas traité de manière adéquate par une thérapie existante<sup>6</sup>). En effet, la plupart des traitements actuels sont soit d'une efficacité minimale soit nécessitent une chirurgie invasive comportant le risque de complications majeures. De plus, la plupart des traitements impliquent une hospitalisation et un rétablissement de longue durée après intervention chirurgicale, et le risque de devoir procéder à une nouvelle intervention persiste. Malgré tout, les domaines ciblés par la Société n'ont pratiquement pas connu de nouveaux traitements ni d'essais cliniques jusqu'ici. En matière de thérapie des cellules osseuses, les programmes de développement clinique se limitent encore à un petit nombre d'indications (par exemple, arthrodèse vertébrale) et d'entreprises (par exemple, Mesoblast), bien qu'il existe un intérêt croissant au niveau de la recherche universitaire. Étant donné la limitation des innovations dans ce domaine, nous pouvons nous attendre à une compétition limitée.

### 6.5.1 *Fractures avec retard de consolidation*

#### **Description**

L'os est un organe qui se régénère naturellement et les fractures sont actuellement bien gérées pour la majorité des patients. Il se produit cependant des traumatismes pour lesquels l'os ne parvient pas à se régénérer, retardant ainsi le processus de régénération (retard de consolidation) ou l'interrompant complètement (pseudarthrose).

La mauvaise réduction d'une fracture, avec pour résultat l'instabilité ou la mauvaise immobilisation, peut être à l'origine du retard de consolidation. D'autres facteurs comme l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool ou l'état de santé peuvent augmenter le risque de retard de consolidation.

Généralement, le retard de consolidation suggère que l'union est lente, mais qu'elle finira par se produire sans intervention chirurgicale ou non chirurgicale supplémentaire. Actuellement, il n'existe pas d'approche universellement validée pour évaluer quantitativement la progression de la guérison des fractures à divers moments entre le début de la fracture et la guérison complète. La fracture entraîne une douleur aiguë et une altération fonctionnelle qui se résorbent graduellement avec le temps si la guérison de la fracture osseuse progresse au point de permettre un rétablissement fonctionnel complet. Les définitions de l'union tardive font encore l'objet d'interprétations, et le diagnostic de l'union tardive est principalement basé sur le temps. Généralement, une fracture d'union retardée est définie comme une fracture qui ne s'est pas unie au cours d'une période de temps (3-7 mois) qui serait considérée adéquate pour la guérison osseuse<sup>7</sup>.

En raison de l'absence de critères de diagnostic communément acceptés et de l'hétérogénéité des besoins d'intervention, il n'existe, pour l'instant, aucune approche standard pour évaluer le risque et le traitement des syndromes en retard. Par conséquent, les décisions diagnostiques et thérapeutiques sont prises au cas par cas. Une fois que le risque d'union tardive est établi, les chirurgiens réévaluent l'hypothèse de stabilité de la fracture et évaluent la nécessité ou la faisabilité d'une chirurgie de reprise immédiate affectant le site de la fracture. Généralement, la gravité de l'état du patient n'exige pas ou ne permet pas une révision immédiate, et une attitude attentiste est généralement adoptée jusqu'à ce que le diagnostic de retard d'union soit confirmé ou que la situation s'améliore. Cette approche " attentiste " (« wait and see ») peut durer plusieurs mois, ce qui retarde le retour du patient à une vie normale et représente un fardeau financier important pour la société.

#### **Taille du marché**

Aux États-Unis, les fractures des os longs représentent environ 10 % de toutes les blessures non mortelles<sup>8</sup>. Chaque année, près de 10 millions de fractures se produisent et plus de 3 millions d'interventions chirurgicales de réparation de fracture ont lieu en Europe, aux États-Unis et au Japon. Cela correspondait en 2016 à des recettes de plus de 6,9 milliards de dollars pour le marché mondial de réparation des fractures en 2017, soit

<sup>6</sup> FDA Guidance for Industry – Available Therapy, juillet 2004.

<sup>7</sup> Liebergall et al., Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union. *Molecular Therapy* 2013 (8), 1631-1638

<sup>8</sup> Kanakaris et al., The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Injury* 2007(38S)S77-S84.

une augmentation de 4,6 %. Ce marché devrait continuer à croître constamment au cours des prochaines années<sup>9</sup>. Les facteurs clés déterminants pour le marché du matériel de réparation de fractures sont l'augmentation de la population âgée, les coûts croissants des soins de santé et l'augmentation des mesures de prévention pour divers problèmes orthopédiques liés.

La Société a estimé l'incidence des cas de fracture de retard de consolidation sur (i) le nombre d'ostéosynthèses (dispositifs orthopédiques de fixation externe ou interne) pratiquées annuellement et (ii) les taux déclarés de fractures se compliquant en retard de consolidation. Pour le scénario de référence, le nombre annuel de patients potentiels en Europe, aux États-Unis et au Japon est évalué à 715 000 pour le retard de consolidation.

## Concurrence

À sa connaissance, la Société est la seule société en phase clinique qui développe des produits de cellules osseuses utilisant des cellules osseuses différenciées pour le traitement des fractures avec retard de consolidation. Le produit allogénique à cellules osseuses de Bone Therapeutics, ALLOB, est maintenant en préparation pour un essai clinique de Phase IIA pour le traitement des fractures avec retard de consolidation. Comme cette indication est rarement traitée par les médecins ce qui se reflète dans le nombre très limité (5) d'essais cliniques en cours rapportés sur *ClinicalTrials.gov* pour cette pathologie<sup>10</sup>, la Société devra d'abord introduire cette nouvelle approche dans la prise en charge de ces fractures. Au lieu d'attendre (pour la confirmation d'un diagnostic des fractures avec retard de consolidation ou des non-unions), les chirurgiens disposeront d'une option thérapeutique précoce non invasive, offrant un temps de guérison réduit et générant des économies substantielles<sup>11</sup>. La Société estime qu'elle peut jouer un rôle important dans la création de ce nouveau marché, compte tenu du fait que la Société bénéficie d'un statut d'acteur précoce dans ce domaine.

Les non-unions établies sont généralement traitées par autogreffe osseuse combinée ou non avec des dispositifs de clouage intramédullaire, de placage et de fixation externe. De plus, ce traitement présente un taux de succès significatif 1 an après l'intervention chirurgicale d'environ 75-85% et évite avantageusement les risques de transmission de la maladie, il est toujours associé à des effets secondaires considérables, avec des complications (douleur au site de prélèvement, infection...) rapportées chez 20% des patients (pour les procédures de prélèvement en crête iliaque notamment)<sup>12</sup>.

Dans la phase initiale des fractures de retard de consolidation, plusieurs techniques non invasives ont été développées pour stimuler une réponse de guérison biologique de la fracture, comme la stimulation par ultrasons (Exogen<sup>®</sup> de Bioventus). Dans les rares cas où des fractures avec retard de consolidation sont traitées chirurgicalement, l'ostéosynthèse et les greffes osseuses sont couramment utilisées pour réparer une fracture. Il existe de nombreux choix pour les matrices de greffes osseuses allant de l'autogreffe osseuse à de multiples allogreffes, comme les substituts osseux synthétiques ou les os de cadavre (matrice osseuse déminéralisée (DBM) de Biomet, DePuy Synthes, etc.) ou l'allogreffe cellulaire (allogreffe avec cellules viables de Stryker, Zimmer Biomet, Orthofix, etc.). En plus des produits de comblement des vides osseux à l'appui des chirurgies de greffe osseuse, certaines entreprises de dispositifs médicaux ont également mis au point des produits de comblement des vides osseux "injectables" pour les fractures non cicatrisées des os non porteurs de poids.

Hormis les greffes osseuses, Infuse<sup>®</sup>/InductOs<sup>®</sup> (le produit (ortho biologique (à savoir protéine) rhBMP-2 ; Medtronic) était, à la connaissance de la Société, la seule thérapie pharmaceutique approuvée en Europe et aux États-Unis pour une indication restreinte (traitement des fractures aiguës et ouvertes de la tige tibiale qui ont été stabilisées par une fixation intramédullaire de l'ongle après un traitement approprié de la plaie). Des études ont mis en évidence les résultats insatisfaisants d'autres « orthobiologiques » (rhBMP-7 from Olympus Biotech, PDGF de Wright Medical Group, PTH de Lilly et plus récemment *Romosozumab* d'Amgen/UCB), les forçant à retirer les produits du marché ou à mettre en suspens leur développement clinique. En 2011, Kuros a terminé un essai de Phase IIb avec vPTH (une variante des hormones parathyroïdes) en combinaison avec une matrice pour le traitement de fractures du tibia récentes. Cependant, depuis lors, aucune autre nouvelle n'a été annoncée.

<sup>9</sup> Orthoworld. The orthopaedic industry annual report for year ending December 31, 2017.

<sup>10</sup> De [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Indication "Delayed Union of Fracture", dernière consultation le 17 août 2018.

<sup>11</sup> Heckman et al. The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions. *Bull Hosp Jt Dis.* 1997(56)63-72.

<sup>12</sup> Friedlaender G, et al. Osteogenic protein-1 (BMP-7) in the treatment of tibial non-unions: a prospective, randomised clinical trial comparing Rhop-1 with fresh autograft. *J Bone Joint Surg Am.* 2001(83)151-158.

Plusieurs sociétés de biotechnologie sont actives dans la thérapie cellulaire pour l'utilisation orthopédique <sup>13</sup>:

- Xcelia (Espagne), la division de thérapie avancée du Banc de Sang i Teixits du Département de la Santé du gouvernement catalan, a lancé en 2014 un essai clinique pilote de phase IIa pour évaluer les MSCs autologues adultes ex vivo fixé dans le tissu osseux allogénique en association avec la chirurgie ouverte (XCEL-MT-OSTEO-ALPHA) dans la pseudarthrose non hypertrophique (non-union) des os longs. Cet essai est actif mais ne recrute pas.
- Novadip Biociences (BEL) a un produit de cellules souches, à un stade préclinique, indifférenciées autologues mélangées à un os de cadavre. L'innocuité de la méthode a été testée sur un petit échantillon de patients présentant des pseudarthroses dans le contexte d'une exemption hospitalière. Cependant, aucun autre développement clinique n'a été entrepris depuis.
- Récemment, Shanghai iCell Biotechnology (CN) a annoncé le lancement d'un essai clinique de phase I / IIA en Chine dans lequel l'utilisation de cellules épithéliales humaines amniotiques (hAEC) - cellules souches provenant de tissus fœtaux - pour le traitement des pseudarthroses dans le membre sera testé (pas encore de recrutement avec la dernière mise à jour datant de juin 2017). Cependant, la condition étudiée dans les études cliniques des sociétés susmentionnées est des pseudarthroses (non-union).

La majorité (sinon la totalité) des entreprises identifiées travaillent sur les fractures non syndiquées. À la connaissance de la Société, Bone Therapeutics est la seule société de thérapie cellulaire qui se concentre sur les fractures d'union retardée. En conclusion, il n'y a aujourd'hui qu'un seul concurrent direct actif dans les essais cliniques dans ce domaine, Xcelia. Les principales différences sont l'approche autologue et l'approche allogénique suivies respectivement par Xcelia et la Société et le fait que la Société est la seule à utiliser des cellules différenciées.

*Vue d'ensemble des sociétés de thérapie cellulaire actives dans les fractures non cicatrisées*<sup>14</sup>.

Sociétés	Location	Produits	Source	Product type	Statuts
Xcelia	Espagne	Xcel-Mt-Osteo-Alpha	Autologue	MSC dérivées de la moelle osseuse	Ph IIa en-cours
Shanghai iCell Biotechnology	Chine	-	Allogénique	Foetal-derived hAEC	Ph I/IIa à débiter
Novadip Biosciences	Belgique	NVD-001	Autologue	D'origine adipeuse CSM (structure 3D)	préclinique (quelques données cliniques sous exemption hospitalière)

MSC: mesenchymal stem cells; hAEC: human amniotic epithelial cells.

## 6.5.2 Fusion vertébrale

### Description

La fusion vertébrale est considérée comme l'intervention chirurgicale de référence pour un large spectre de maladies dégénératives de la colonne vertébrale, y compris la discopathie dégénérative, le spondylolisthésis, la scoliose et la sténose, afin de soulager la douleur et d'améliorer le fonctionnement. La fusion vertébrale consiste à ponter deux vertèbres ou plus à l'aide d'une cage et d'un greffon, généralement une greffe osseuse autologue ou un substitut d'os tels que du biocéramique ( $\beta$ -tricalcium phosphate or  $\beta$ -TCP) et des os de cadavres, — placés dans l'espace intervertébral — afin de souder la portion instable de la colonne vertébrale ou d'immobiliser une articulation vertébrale douloureuse.

Malgré le fait que la chirurgie de fusion vertébrale est une chirurgie de routine, la non-union et le défaut de soulager les douleurs lombaires sont malheureusement encore fréquents. L'une des complications les plus courantes rencontrées en chirurgie de fusion vertébrale est l'échec de la fusion (complète ou partielle), qui a été signalé dans environ 5% à 35% des procédures, ce qui pourrait entraîner une douleur débilante, des difformités et une révision chirurgicale ultérieure. Sa gestion est l'un des problèmes les plus difficiles dans ce

<sup>13</sup> De [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), Indication "Non-Union of Fracture", Status "Not yet recruiting", "Recruiting", "Active, non-recruiting" and "Completed", dernière consultation le 17 août 2018.

<sup>14</sup> Sites internet des sociétés et [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

domaine. Les procédures de sauvetage des fusions lombaires échouées se concentrent sur l'obtention d'une fusion solide, et par conséquent sur le soulagement et le contrôle de la douleur et des symptômes, la réduction au minimum des incapacités et l'amélioration de la qualité de la vie. Cependant, les chirurgies de révision sont associées à des taux de complication liés à la procédure plus élevés, à des difficultés techniques et à des temps opératoires plus longs. De plus, les taux de réussite sont médiocres et pas toujours fiables pour la fusion et les résultats cliniques. En outre, l'autogreffe est une procédure très douloureuse, mais efficace, que les chirurgiens veulent abandonner. Les orthobiologiques tels qu'Infuse® / InductOs® ont montré une efficacité mais également des problèmes de sécurité très préoccupants.

### Taille du marché

Près de 1 million de fusions vertébrales sont pratiquées chaque année en Europe et aux États-Unis, dont la majorité est destinée à traiter une discopathie lombaire dégénérative. Les estimations de la Société quant à la taille du marché sont basées sur le registre des sorties des hôpitaux et sur les rapports du marché. Sur base de ces données, la Société estime que chaque année 542 000 patients en Europe, aux États-Unis et au Japon subissent une intervention chirurgicale d'arthrodèse spinale lombaire.

Ces dernières années, le marché de l'arthrodèse vertébrale aux États-Unis a connu une forte croissance, de 260 000 procédures en 2002<sup>15</sup> à 689 000 en 2016.<sup>16</sup> D'après un rapport de GlobalData, cette croissance est principalement due au nombre croissant d'indications pour lesquelles une chirurgie vertébrale est pratiquée. GlobalData estime que le marché poursuivra sa croissance, bien qu'à un taux annuel plus faible de 3,4 %. D'une part, le vieillissement de la population et le style de vie sédentaire sont propres à soutenir l'expansion ; d'autre part, un changement des politiques de remboursement pourrait exercer une pression sur le marché.

### Concurrence

Le marché de la fusion vertébrale est segmenté en deux classes de produits, à savoir les produits hardware (plaques, vis et cages) et les greffes osseuses. Ces deux classes sont interdépendantes, puisque le hardware est nécessaire pour stabiliser les vertèbres et les greffons pour stimuler le soudage. Malgré les gros problèmes d'innocuité (en particulier, douleur à l'endroit du prélèvement), l'autogreffe osseuse est encore toujours perçue comme le traitement de référence pour les procédures de fusion vertébrale.<sup>17</sup> Comme un large éventail de solutions de rechange est actuellement commercialisé, une évolution progressive est observée à partir d'autogreffe osseuse vers des substituts osseux. Cette classe de produits surpeuplée — plus de 200 produits disponibles pour les chirurgiens — est actuellement dominée par les principaux fabricants de dispositifs médicaux. Les substituts osseux disponibles sur le marché sont (i) des allogreffes, généralement provenant d'os de cadavres (*DBM* de Biomet, Zimmer, DePuy, Synthes, etc.) et (ii) des céramiques (Stryker, Baxter, etc.). Le marché des substituts osseux se caractérise par une évolution technologique rapide, le lancement fréquent de nouveaux produits et l'évolution des pratiques chirurgicales vers des procédures mini-invasives. Des experts estiment que ce marché sera stimulé principalement par l'innovation et par le positionnement novateur d'entreprises dans le cadre d'un système thérapeutique élargi. Dans un tel contexte thérapeutique, la combinaison synergique de dispositifs hardware, de substituts osseux et de chirurgies adaptées garantirait de meilleurs résultats thérapeutiques.

En revanche, le segment régénérant du marché de l'arthrodèse vertébrale n'est que peu ou pas concurrencé. Une seule thérapie orthobiologique ayant été approuvée et disponible en Europe et aux États-Unis, qu'Infuse® / InductOs® (*facteurs de croissance recombinants rhBMP-2* de Medtronic).

La couverture médiatique négative dont a fait l'objet Infuse® de Medtronic (accompagnée d'enquêtes de la FDA et du Sénat américain, de poursuites et de la chute des ventes) a ouvert les portes du marché à des thérapies alternatives.<sup>18</sup> Pour les orthobiologiques, le biomatériau vPTH de Kuros est prêt à être évalué dans le cadre d'un essai de phase II / III aux États-Unis pour le traitement des maux de dos chroniques<sup>19</sup>. Cependant, dans

<sup>15</sup> Size of spinal fusion market to suffer amid scrutiny. GlobalData, Joseph Gregory, May 6, 2014

<sup>16</sup> Spinal Fusion – Global Analysis and Market Forecast. GlobalData, Linda Tian, December 2016.

<sup>17</sup> Myeroff C and Archdeacon M. Autogenous Bone Graft: Donor sites and Techniques. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2011; 93A (23) : 2227-36.

<sup>18</sup> <http://www.drugwatch.com/infuse/> and "Medtronic must face revived U.S.lawsuit over Infuse" (Reuters, 28 Dec. 2016)

<sup>19</sup> Sur le site de Kuros Biosciences.

ce paysage en mutation, la Société estime que ses produits de thérapie cellulaire allogéniques, utilisés en tant que traitement adjuvant aux substituts osseux synthétiques dans les procédures d'arthrodèse standard, pourraient offrir une meilleure option de traitement — et seront plus rentables en raison du soudage plus rapide et plus solide.

Les entreprises qui s'occupent de ce domaine par la thérapie cellulaire sont les suivantes :

- Mesoblast (AUS) a mis au point un MPC (cellules précurseurs mésenchymateuses) dérivé de la moelle osseuse, utilisé seul ou associé à l'acide hyaluronique (produit candidat MPC-06-ID) pour le traitement de la lombalgie chronique causée par la dégénérescence discale, qui vient de terminer le recrutement de patients pour une étude de phase III<sup>20</sup>.
- Xcelia (ESP) (voir également les fractures non liées à l'union) a initié un essai de phase II en 2012 avec l'achèvement attendu mi-2018 par lequel ils utilisent des cellules souches autologues de moelle osseuse fixées dans un tissu osseux humain allogénétique (os de cadavre)
- Novadip Biosciences (BEL) a lancé un essai de phase I/II en 2017 et devrait s'achever en 2020 à l'aide de ses CSM autologues dérivés du tissu adipeux incorporés dans un DBM allogénique (produit candidat NVD-001) pour le traitement du spondylolisthésis lombaire de bas grade dégénératif par fusion intersomatique<sup>21</sup>.

En conclusion, seul un concurrent direct est actuellement actif dans les essais cliniques dans ce domaine, il s'agit de Mesoblast, les autres proposant une approche autologue. Le fait que la société soit la seule à utiliser des cellules différenciées constitue un avantage potentiel évident en termes de puissance et de sécurité.

*Liste des sociétés de thérapie cellulaire opérant dans le secteur de l'arthrodèse spinale lombaire.*<sup>22</sup>

Sociétés	Localisation	Produit(s)	Source	Type de produit	Statut
<b>Mesoblast</b>	Australie	MPC-06-ID (rexlemestroccl-L)	Allogénique	MPC dérivées de la moelle osseuse + acide Hyaluronic	Ph III en-cours
<b>Xcelia</b>	Espagne	Xcel-Mt-Osteo-Alpha	Autologue	CSM dérivées de la moelle osseuse	Ph I/IIA en cours
<b>Novadip Biosciences</b>	Belgique	NVD-001	Autologue	D'origine adipeuse CSM (structure 3D)	préclinique (quelques données cliniques sous exemption hospitalière)

CEP : cellules endothéliales progénitrices ; CSH : cellule souche hématopoïétique ; CSM : cellules souches mésenchymateuses. Vericel Corporation était antérieurement connu sous le nom d'Aastrom Biosciences.

### 6.5.1 Arthrose du genou

#### Description et taille du marché

L'arthrose est l'affection articulaire chronique la plus courante dans laquelle le cartilage protecteur des articulations se dégrade progressivement, entraînant des douleurs articulaires, un gonflement, une raideur et une amplitude de mouvement limitée. Le genou est l'une des articulations les plus touchées par l'arthrose, avec environ 250 millions de cas estimés dans le monde<sup>23</sup>. Sur la base d'études analysant la prévalence de l'arthrose symptomatique du genou, la Société a estimé qu'environ 27 millions de patients souffrent de cette affection orthopédique courante aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, soit environ 3% de la population totale de 838 millions de personnes dans ces pays.

La prévalence de l'arthrose du genou devrait augmenter dans les années à venir en raison du vieillissement croissant de la population et de l'obésité. Actuellement, il n'existe aucun remède contre l'arthrose du genou et les traitements se concentrent sur le soulagement et le contrôle de la douleur et des symptômes, la prévention de la progression de la maladie, la minimisation de l'invalidité et l'amélioration de la qualité de vie. La plupart

<sup>20</sup> A partir de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et communiqué de presse du 28 mars 2018 de Mesablast.

<sup>21</sup> A partir de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

<sup>22</sup> Sites internet des sociétés et [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

<sup>23</sup> Vos et al., *A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2012; 380:2163-96

des médicaments prescrits aux patients sont des analgésiques topiques ou oraux et des anti-inflammatoires. Les arthroses du genou sévères entraînent des interventions chirurgicales très invasives, comme l'arthroplastie totale du genou.

Les viscosuppléments sont l'un des traitements les plus couramment utilisés contre l'arthrose du genou. Les viscosuppléments sont des solutions injectables contenant de l'acide hyaluronique, un composant important du liquide synovial des articulations du genou, qui ont pour objectif de lubrifier et de protéger l'articulation. Le viscosupplément JTA-004 qui se compose d'acide hyaluronique, d'un agent anti-douleur et anti-inflammatoire et d'une solution de protéines enrichie, a montré en préclinique des avantages par rapport à d'autres viscosuppléments, au niveau de l'inflammation et de la lubrification. Le marché mondial des viscosuppléments est estimé à environ 2,1 milliards de dollars en 2016<sup>24</sup>.

## Concurrence

Il n'existe actuellement aucun remède contre l'arthrose. Le traitement de l'arthrose est axé sur le soulagement et le contrôle de la douleur et des symptômes, la prévention de la progression de la maladie, la réduction de l'incapacité et l'amélioration de la qualité de vie. La gestion de l'arthrose comprend diverses techniques et principes, de nature pharmacologique et non pharmacologique.

La plupart des traitements consistent en une combinaison des méthodes suivantes : éducation, perte de poids, exercice, protection des articulations, physiothérapie et ergothérapie. Un grand nombre de médicaments sont également prescrits aux patients atteints d'arthrose, généralement utilisés pour réduire l'inflammation, ce qui diminue la douleur et la raideur. Ces médicaments comprennent l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (« AINS »), les inhibiteurs de la COX-2, les analgésiques topiques, les analgésiques narcotiques, la glucosamine et la chondroïtine, le tramadol et les corticoïdes intraarticulaires (IA) (Manek et Lane, 2000). Bien qu'efficaces pour réduire les symptômes, les AINS sont souvent associés à des effets secondaires parfois décrits comme coûteux pour la société. La principale préoccupation en matière d'innocuité des AINS est l'augmentation des problèmes gastro-intestinaux, y compris l'ulcération, l'hémorragie et la perforation (Roth, 2011). Par rapport aux AINS traditionnels, les inhibiteurs de la COX-2 se disent plus sélectifs dans leur mode d'action, avec moins de complications gastro-intestinales. Cependant, un risque accru de complications cardiovasculaires a récemment été attribué à divers AINS, dont les inhibiteurs de la COX-2 (McGettigan et Henry, 2006). Les stéroïdes IA sont efficaces, mais leur effet est généralement de courte durée (Godwin et Dawes, 2004).

Dans les cas graves, lorsque les traitements ci-dessus ne fonctionnent pas, la chirurgie peut être considérée comme une mesure de dernier recours pour gérer les symptômes d'arthrose. Les interventions chirurgicales comprennent l'arthroplastie totale des articulations ainsi que le lavage et le débridement des articulations. Rien ne prouve que le lavage ou le débridement est plus efficace pour soulager la douleur ou améliorer la fonction que le traitement non chirurgical (Moseley et al., 2002). L'arthroplastie a considérablement réduit la douleur au genou et augmenté la fonctionnalité chez les patients qui étaient gravement handicapés avant la chirurgie (Pendleton et al., 2000). Le relâchement des prothèses et l'infection font partie des complications qui peuvent survenir.

Bien qu'il existe plusieurs traitements non chirurgicaux pour le traitement de l'arthrose du genou, leur utilisation à long terme et leur innocuité n'ont pas été systématiquement surveillées. La viscosupplémentation a été utilisée dans le traitement des symptômes associés à l'arthrose du genou avec un profil d'innocuité favorable (Pagnano et Westrich, 2005). La viscosupplémentation est une technique thérapeutique d'IA pour le traitement de l'arthrose du genou basée sur l'importance physiologique de l'acide hyaluronique (HA) dans les articulations synoviales. Son but thérapeutique est de traiter la cause de la douleur et d'améliorer la mobilité de l'articulation en remplaçant le liquide synovial ostéoarthritique à faible élastoviscosité par des solutions hautement élastoviscosité d'AH ou de ses dérivés.

Il existe plusieurs concentrations différentes de viscosuppléments de poids moléculaires très différents. Cette différence de poids moléculaire (" MW ") est jugée importante en ce qui concerne le volume/la quantité et le

---

<sup>24</sup> Viscosupplementation: Global Analysis and Market Forecasts, Avril 2017, Global Data

nombre d'injections, le temps de séjour des résidus dans l'articulation et les effets biologiques (Huang et al., 2010).

Le marché américain des viscosuppléments est dominé par Sanofi, dont les produits détiennent une part de marché estimée à environ 40 à 50 %. Les autres acteurs sur le marché américain sont Anika Therapeutics, Ferring et Fidia Pharma, qui détiennent chacun une part de marché estimée à 12-13%. Le marché européen est beaucoup plus fragmenté et chaque marché local possède ses marques phares<sup>25</sup>.

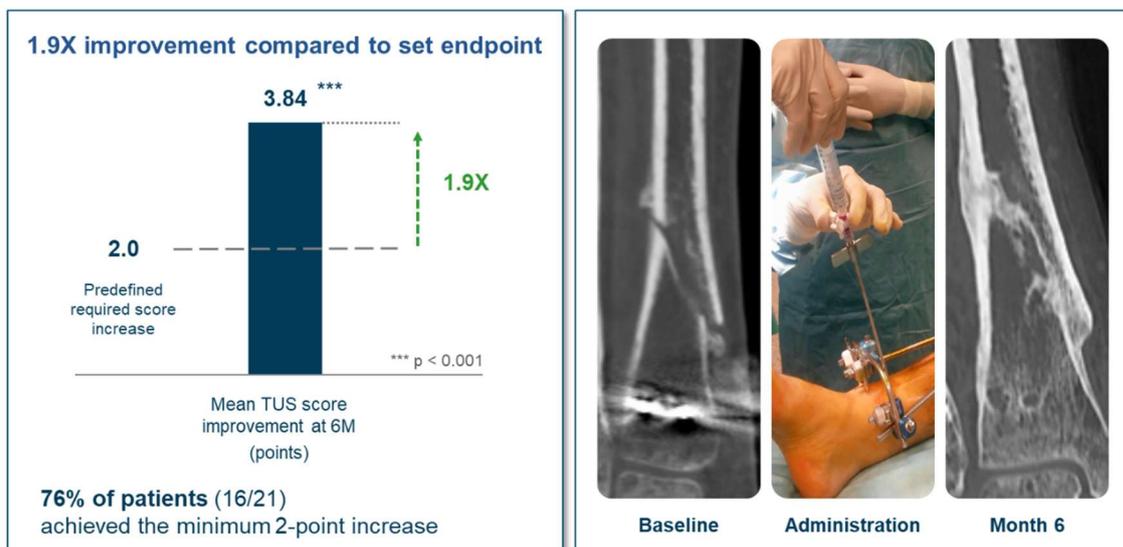
## 6.6 Résultats des études cliniques

### 6.6.1 Fractures avec retard de consolidation

L'étude de Phase I/IIA était un essai ouvert évaluant sur six mois la sécurité et l'efficacité d'ALLOB dans le traitement des fractures des os longs avec retard de consolidation. Au total, 21 patients avec une fracture dont la consolidation n'a pas été atteinte entre trois et sept mois, ont reçu une administration unique d'ALLOB par voie percutanée directement à l'endroit de la fracture, avant de compléter la période de suivi de 6 mois. La guérison de la fracture, observée chez les patients traités avec ALLOB, a été évaluée radiologiquement (via CT-scan) et cliniquement (ex : état de santé général et douleurs).

Six mois après l'administration, 100% des patients ont satisfait au critère d'évaluation principal, défini comme l'amélioration d'au moins 2 points du score de consolidation radiologique (Tomographic Union Score - TUS) ou l'amélioration d'au moins 25% du score d'évaluation clinique de l'état de santé général (Global Disease Evaluation score - GDE) par rapport à la valeur de départ.

D'un point de vue radiologique, l'amélioration du score TUS des patients s'est élevée à 3,84 points en moyenne (statistiquement significatif), soit presque le double de l'amélioration requise de 2 points. L'augmentation requise de 2 points a été observée chez 16 patients sur 21 (76% des patients).

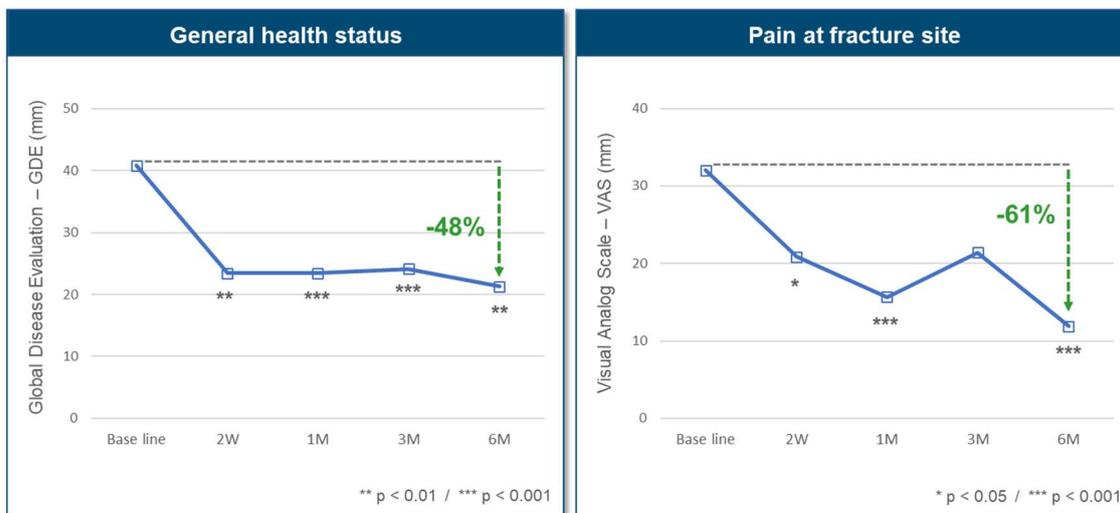


Du point de vue clinique, l'état de santé général des patients, mesuré par le score GDE, s'est amélioré de 48% en moyenne, ce qui était statistiquement significatif. L'augmentation minimum requise de 25% a été observée chez 16 des 21 patients (soit 76% des patients). La douleur à l'endroit de la fracture, un critère d'évaluation secondaire important, a été réduite de 61% en moyenne.

Globalement, le produit ALLOB a été bien toléré et son profil de sécurité est ressorti similaire à celui observé lors de l'analyse intermédiaire, rapportée le 20 septembre 2017. Comme précédemment mis en évidence dans la littérature clinique sur les cellules souches mésenchymateuses allogéniques, ou leurs dérivés, des anticorps

<sup>25</sup> Viscosupplementation: Global Analysis and Market Forecasts, Avril 2017, Global Data

spécifiques du donneur, préexistants ou apparus après l'administration, ont été observés dans les échantillons sanguins d'environ la moitié des patients.

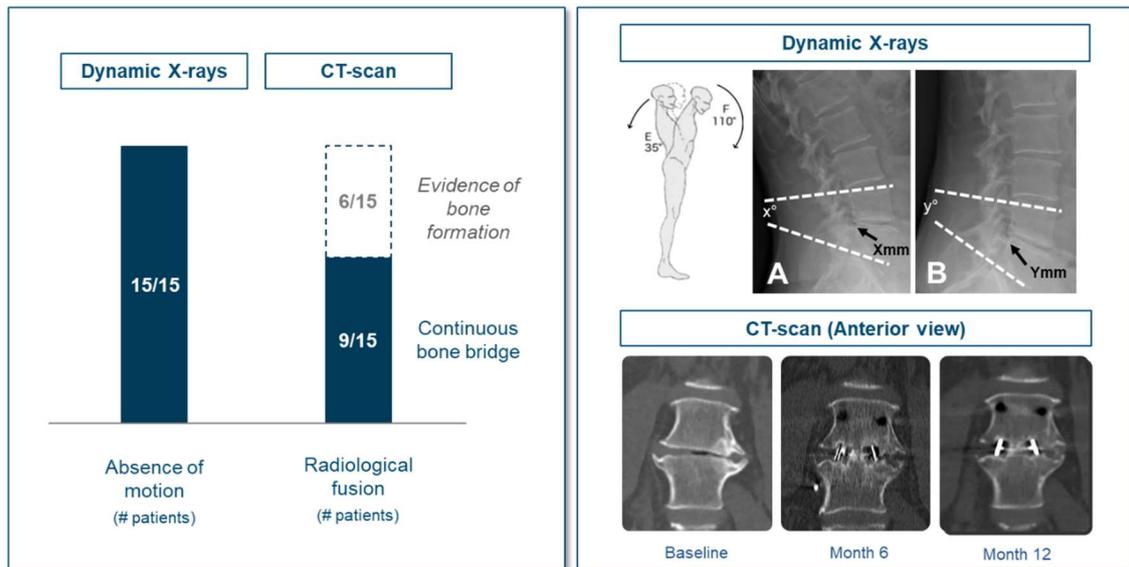


### 6.6.2 Fusion vertébrale

L'essai de phase IIA dans la fusion vertébrale lombaire vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'association d'ALLOB avec le traitement de référence consistant à implanter une cage intersomatique avec des granules en biocéramique afin d'induire la fusion des vertèbres lombaires. Les critères d'évaluation de l'étude incluent l'évaluation radiologique de la fusion, au travers de la mesure de la fusion (CT-scan) et de la mobilité intervertébrale (radiographie dynamique) ; l'évaluation clinique, via l'amélioration des capacités fonctionnelles et la diminution de la douleur ; et l'évaluation de la sécurité. 15 patients ont été traités sur les 16 éligibles, un patient ayant été retiré de l'étude suite à une modification de dernière minute de la procédure chirurgicale, non liée à l'étude.

Sur le plan radiologique, la radiographie dynamique révèle l'absence de mouvement au niveau des vertèbres traitées chez l'ensemble des 15 patients après 12 mois. Les images de CT-scan ont montré la présence de ponts osseux continus (ou fusion) chez 9 des 15 patients, 12 mois après l'intervention chirurgicale, tandis que les 6 autres patients présentaient une formation de tissu osseux sans pont osseux continu

L'évaluation clinique a montré une nette amélioration, statistiquement significative, de la capacité fonctionnelle à 12 mois par rapport à l'état initial pré-traitement, faisant ressortir une amélioration de 55 % du score obtenu selon l'échelle d'incapacité fonctionnelle (« Oswestry Disability Index »). De plus, les douleurs au niveau du dos et des jambes ont été considérablement réduites, respectivement de 59% et 90%.<sup>28</sup>.



Concernant la sécurité, le traitement avec ALLOB a été bien toléré par l'ensemble des patients. Comme précédemment mis en évidence dans la littérature clinique sur les cellules souches mésenchymateuses allogéniques, ou leurs dérivés, des anticorps spécifiques au donneur, préexistants ou apparus après l'administration, ont été observés dans les échantillons sanguins d'environ la moitié des patients. Cependant, aucune conséquence clinique n'a été observée.

La Société a recruté le dernier patient de son étude de Phase IIA dans la fusion vertébrale avec ALLOB en février 2018. Les données d'efficacité et de sécurité de l'ensemble des 32 patients sont attendues mi-2019, après une période de suivi de 12 mois.

### 6.6.3 Arthrose du genou

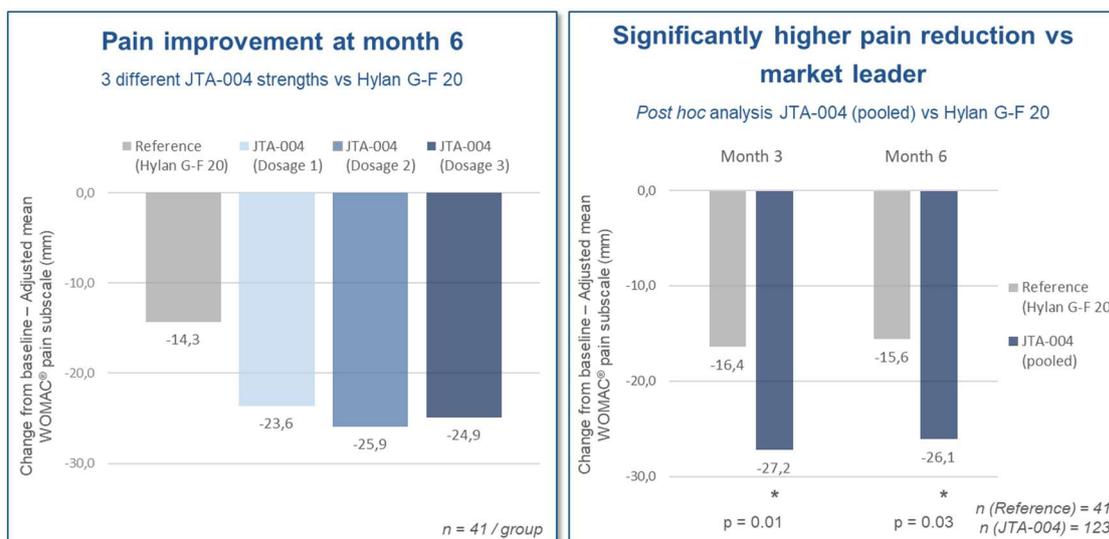
Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée, comprenant trois dosages différents de JTA-004 et un produit de référence, hylan G-F 20, le viscosupplément leader du marché. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité d'une injection intra-articulaire unique de JTA-004 par rapport au produit de référence.

164 patients ont été répartis aléatoirement entre le groupe de référence et les trois groupes JTA-004. Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'évolution moyenne du score de la sous-échelle de la douleur de l'index WOMAC® VA 3.1 (compris entre 0 et 100 mm) entre la valeur de départ et six mois après le traitement.

L'injection intra-articulaire unique de JTA-004 a été généralement bien tolérée. Après six mois, les patients des trois groupes JTA-004 présentaient une amélioration de la douleur par rapport aux valeurs initiales allant de 23,6 mm à 25,9 mm, tandis que les patients du groupe de référence ne présentaient qu'une amélioration de 14,3 mm. En raison de la grande variabilité du critère d'évaluation principal à six mois, des différences statistiquement significatives entre les différents groupes JTA-004 et le groupe de référence n'ont pas été atteintes.

L'analyse des résultats a révélé que les trois dosages de JTA-004 avaient une efficacité similaire. Par conséquent, une analyse exploratoire post hoc a été effectuée pour comparer le groupe de référence à tous les patients traités par JTA-004 collectivement. L'analyse exploratoire a montré une amélioration de 26,1 mm pour le groupe JTA-004 à 6 mois contre 15,6 mm<sup>26</sup> pour le groupe de référence, démontrant une supériorité statistiquement significative du groupe JTA-004 par rapport au viscosupplément leader du marché.

En raison des différences dans les préparations d'AH (linéaire ou réticulée, MW et/ou concentration variables), les critères d'évaluation, les méthodologies statistiques, les calendriers d'injection (1, 2, 3 ou 5 injections par cycle pendant 1 à 3 cycles par an), la qualité et les techniques d'injection, les résultats des essais cliniques sur les viscosuppléments étaient contradictoires, ce qui a conduit certaines associations médicales à une opinion critique à l'égard des viscosuppléments. Toutefois, au cours des dernières années, de multiples méta-analyses à grande échelle sur l'efficacité des viscosuppléments ont été réalisées (Maheu et al., 2018 ; Johansen et al., 2016 ; Strand V. et al., 2015 ; Campbell et al., 2015 ;) et plusieurs groupes d'experts indépendants des États-Unis (Bannuru et al, 2015 ; Bhadra et al. 2017 ; Trojian et al. 2015), l'UE (Henrotin et al. 2015 ; Bruyère et al. 2016 ; Cooper et al. 2016) et le Canada (Bhandari et al. 2017) ont examiné ces conclusions et les précédentes pour aborder la controverse entourant les AP. Comme les méta-analyses ont démontré l'efficacité et l'innocuité des viscosuppléments et montré que 60 à 70 % des patients étaient des répondants, le groupe d'experts a recommandé l'utilisation de la viscosupplémentation comme option thérapeutique pour l'arthrose du genou précoce ou modérée. Ces recommandations sont également appuyées par l'utilisation généralisée des viscosuppléments (représentant un marché de 2 milliards de dollars) dans la pratique, ce qui montre que les patients en trouvent les avantages dans la vie réelle. Bone Therapeutics développe un complément de viscosité amélioré, JTA-004, contenant 2 ingrédients actifs supplémentaires en plus de l'acide hyaluronique, dans le but de prouver sa supériorité par rapport au leader du marché



## 6.7 Cadre réglementaire

Dans chaque pays où elle mène des recherches et entend commercialiser ses produits et produits candidats, la Société doit se conformer aux lois de nature réglementaire et aux réglementations (ci-après collectivement les

<sup>26</sup> La différence de l'amélioration de la moyenne du groupe de référence à 6 mois entre les deux analyses était la conséquence des ajustements statistiques en fonction dans la taille et la variabilité de l'échantillon dans l'analyse de covariance utilisée dans les deux études.

«dispositions réglementaires»), y compris les réglementations mises en place par les organismes et les autorités au niveau national et international (ci-après, les « Autorités compétentes »), ainsi que les standards industriels développés par ces règlements qui régissent pratiquement tous les aspects de son activité.

Les produits candidats pharmaceutiques de la Société font l'objet de toute une batterie d'exigences qui régissent notamment leurs essais, leur fabrication, leur contrôle de qualité, leur innocuité, leur efficacité, leur étiquetage, leur stockage, la tenue des dossiers, l'autorisation de commercialisation, leur publicité, leur promotion, leur tarification et leur remboursement. Le respect permanent des exigences administratives représente un gros investissement en temps et en argent.

### 6.7.1 Médicaments et réglementations relatives aux études cliniques

ALLOB est un produit de thérapie cellulaire avancée (classés ATMP, comme définis au règlement 1394/2007), développé dans le respect de la législation européenne. ALLOB a été considéré comme produits issus de l'ingénierie tissulaire par EMA le 19 juillet 2011 sur base du Règlement 1394/2007. En vertu du règlement 1394/2007, un « produit issu de l'ingénierie tissulaire » désigne un produit qui contient des tissus ou des cellules issus de l'ingénierie (des cellules qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que le donneur) et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Aux États-Unis, ALLOB tomberont sous le coup du règlement concernant les demandes de licence pour produit biologique (BLA). Au Japon, ALLOB tombent sous le coup de la nouvelle législation concernant la médecine régénérative autorisant une homologation de mise sur le marché conditionnelle au terme d'essais cliniques de Phase II.

Les essais et tests, le stockage et la distribution de tissus et de cellules d'origine humaine (destinés au corps humain) et de produits fabriqués dérivés de tissus et de cellules d'origine humaine (destinés au corps humain) font l'objet d'une réglementation spécifique (en Europe, il s'agit de la Directive 2004/23/CE qui stipule notamment l'accréditation d'établissements de tissus).

La Société est enregistrée en tant qu'« établissement de tissus » (selon la RD2 belge du 28 septembre 2009 et la loi belge du 19 décembre 2008 pour la transposition de la directive).

Le site de fabrication de la Société a été inspecté par les Autorités Compétentes belges (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé, Belgique) et est enregistré comme « établissement pharmaceutique » et accrédité comme installation « BPF par les Autorités Compétentes belges (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé), comme demandé par la directive 2001/83/CE, 2009/120/CE et le règlement CE 1394/2007. Les autorisations de fabrication et de distribution intra-Europe pour ALLOB et JTA-004 ont été octroyées par les Autorités Compétentes belges sous le numéro 1968.

#### Liste des autorisations de fabrication

Agrément/licence	Autorité*	Date d'approbation
<b>Autorisation de fabrication et distribution intra-EU pour JTA et ALLOB</b>	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé	Autorisation depuis février 2011, renouvellement le 8 janvier 2013. Dernière mise à jour (JTA-004) en janvier 2017.
<b>Agrément BPF</b>	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé	Autorisation depuis le 23 janvier 2012 (Ajout d'un site de production - Gosselies reçu le 19 décembre 2017) Autorisation pour JTA depuis le 29 septembre 2014
<b>Banque de tissus/Structure intermédiaire (ALLOB)</b>	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé	Autorisation depuis le 1er mars 2013

\* Dans l'UE, l'autorité nationale compétente est habilitée à accorder l'accréditation à l'ensemble de l'UE

Les Autorités Compétentes ont conscience des spécificités des produits candidats cellulaires et accordent une grande attention à leur caractérisation et au développement de méthodes de mesure de leur activité biologique. Les parcours cliniques et précliniques sont pratiquement les mêmes en Europe (régis par la Directive 2001/20) et aux États-Unis. Au départ, des études non cliniques sont menées afin d'évaluer le mode d'action et l'innocuité par des études *in vitro* et *in vivo*. Une fois les études précliniques achevées et concluantes, une

Clinical Trial Authorisation (CTA, dans l'UE) (demande d'autorisation d'étude clinique) ou une demande Investigational New Drug (IND aux États-Unis) doit être approuvée par les autorités concernées et le comité d'éthique des études cliniques pour que de tels essais puissent débiter. Les essais cliniques se composent généralement d'une série de Phases I, II, III et IV. Les essais de Phase IV sont menés comme des études postmarketing de surveillance pour identifier et évaluer la causalité des effets à long terme pendant une longue période de traitement pour un grand nombre de patients. Certaines de ces phases peuvent être combinées, se chevaucher, voire être omises dans certaines circonstances.

Le taux d'aboutissement des essais cliniques de la Société peut souffrir sous l'effet de divers facteurs, dont un recrutement de patients moins rapide que prévu et/ou des événements indésirables en cours d'essai.

Les Autorités Compétentes disposent généralement de 2 à 6 mois à compter de la date de réception de la demande CTA pour contester l'essai proposé pour les médicaments de thérapie innovante. L'USFDA doit fournir une détermination écrite un mois après que la FDA a reçu la demande d'IND. Les Autorités Compétentes peuvent exiger la communication de données complémentaires avant de donner leur accord et peuvent exiger de mettre fin aux essais, par exemple pour des questions d'innocuité. Outre les autorisations des Autorités Compétentes, les essais cliniques doivent recevoir l'aval du comité d'éthique (dans l'UE) ou de l'« Institutional Review Board », « IRB », aux États-Unis) pour chaque site de recherche participant (par exemple, hôpital).

Pour la plupart de ses études, la Société a demandé l'avis scientifique de l'EMA avant de concevoir ses essais cliniques afin d'intégrer les exigences de l'EMA.

La Société a obtenu le statut médicament orphelin pour PREOB (EMA : 2007 ; FDA : 2008) et ALLOB (EMA : 2013 ; FDA : 2014) pour le traitement d'ostéonécrose (non traumatique) ainsi que pour le traitement de l'ostéogénèse imparfaite du produit ALLOB (EMA : 2015 ; USFDA : 2015). Par l'obtention de la désignation de médicament orphelin, la Société bénéficie de mesures d'incitation, y compris l'assistance pour le protocole, un type d'avis scientifique spécifique pour les médicaments désignés orphelins et l'exclusivité commerciale (10 ans en Europe et 7 ans aux États-Unis) après la mise sur le marché du médicament. Des réductions de redevance sont également possibles en fonction du type de sponsor et du type de service requis.

#### 6.7.2 *Approbaton de mise sur le marché*

Si la terminologie peut varier, les exigences de collecte de données, de respect global des BPF et BPC et de la réglementation, ainsi que le processus d'évaluation et de prise de décision en vue d'une autorisation de commercialisation sont comparables dans l'UE et aux États-Unis. Une fois connues les données d'innocuité de départ des essais cliniques de confirmation Phase II et Phase III, la Société peut déposer une demande d'autorisation de commercialisation auprès des Autorités compétentes (demande d'autorisation de commercialisation (« MAA ») auprès de l'EMA pour l'UE et « Biologics Licence Application » (« BLA ») auprès de la FDA pour les États-Unis). La FDA et/ou l'EMA peuvent octroyer l'autorisation pour autant que la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament soient prouvées, refuser l'autorisation ou demander des données ou études complémentaires. Une fois dûment autorisé, le produit peut être commercialisé dans le territoire correspondant. Rien ne dit qu'une telle autorisation sera accordée ou maintenue. En pratique, la commercialisation n'est souvent possible qu'après la conclusion de négociations sur les prix et la prise en charge des remboursements avec les autorités nationales ou régionales compétentes en matière de dépenses sanitaires et pharmaceutiques.

En accordant une autorisation de commercialisation, les Autorités compétentes peuvent imposer à la Société l'obligation de procéder à des essais cliniques supplémentaires ou à d'autres engagements post-autorisation en plus d'autres engagements légaux de pharmacovigilance (Règlement 1394/2007). Par ailleurs, les indications thérapeutiques autorisées du produit peuvent être restreintes par les termes de l'autorisation de commercialisation. De plus, une fois obtenue l'autorisation de commercialisation, le produit commercialisé, son fabricant et le titulaire de l'autorisation de commercialisation restent assujettis aux dispositions réglementaires et au contrôle d'Autorités Compétentes. L'autorisation de commercialisation comprend une exigence de conformité du fabricant du produit à la législation en vigueur, y compris BPF, mesures de mise en œuvre et réglementation gouvernant entre autres le contrôle permanent des installations de production et de stockage.

### 6.7.3 Fixation des prix et remboursements

Les prix et les remboursements des produits pharmaceutiques ne sont pas harmonisés en Europe, où ils relèvent du ressort exclusif des autorités nationales pour autant que quelques exigences de transparence définies au niveau européen soient respectées, comme indiqué dans la Directive 89/105/CEE concernant la transparence. En conséquence, les mécanismes de remboursement auxquels sont assujettis les assureurs privés et publics varient d'un pays à l'autre. Dans le cas des services publics de santé, le remboursement est fonction de règles définies par le législateur ou une autorité nationale compétente. D'une manière générale, la prise en charge d'un produit par un régime de remboursement dépend de son efficacité avérée, du besoin médical et des avantages économiques du produit pour les patients et le système de soins de santé. Cette prise en charge est assortie de restrictions de coût, d'utilisation et souvent de volume, qui là encore ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre.

Le prix et le niveau de remboursement des produits de la Société seront fonction de la qualité des données cliniques et, comme dans le cas de la plupart des thérapies innovantes, des restrictions peuvent être imposées. Dans la plupart des pays, les Autorités Compétentes veillent à ce que les prix des médicaments enregistrés vendus sur le territoire national ne soient pas excessifs. À cette fin, elles comparent généralement le prix envisagé à ceux de traitements existants ou à ceux pratiqués dans d'autres pays, compte tenu du type de traitement (préventif, curatif ou palliatif), du degré d'innovation, de l'avancée thérapeutique, des volumes de vente, des prévisions de vente, de la taille de la population cible et/ou de l'amélioration (y compris les économies réalisées) par rapport à des traitements comparables. Compte tenu du poids croissant des traitements médicaux sur les budgets nationaux de la santé, le remboursement et la couverture d'assurance constituent un facteur déterminant d'accessibilité aux médicaments. Les différents régimes publics et privés, les restrictions imposées, les politiques de remboursement, les groupes de pression représentant les patients et les exigences de partage des coûts peuvent influencer l'accès aux produits vendus par le Groupe. Les Autorités Compétentes peuvent également tenter d'influer sur la consommation nationale de médicaments par le biais de diverses politiques et initiatives. En conséquence, la Société intègre à ses programmes de développement clinique la collecte de données visant à faciliter l'évaluation du bénéfice thérapeutique, en termes d'efficacité et/ou de réduction du profil d'effets secondaires, et de son coût. Simultanément avec les demandes d'autorisation de mise sur le marché, la Société engagera un dialogue avec les principaux décideurs à différents niveaux afin d'identifier les préférences et les préoccupations uniques par type de payeur et d'obtenir un aperçu des pilotes de valeur perçue, les barrières de remboursement et de l'élasticité-prix pour ses produits.

## 6.8 Contrats importants

Pour des informations détaillées sur les contrats importants de financement de la Société, veuillez vous reporter à la section 6.10.

Pour des informations détaillées sur les aides et subventions importantes de la Société, veuillez vous reporter à la section 6.10.

La Société a conclu en plus les accords importants de licence ci-après :

### 6.8.1 Convention d'actionnaires relative à SCTS

La Société a conclu une convention d'actionnaires en lien avec SCTS le 30 novembre 2011 (tel que modifiée le 20 février 2013), avec d'autres actionnaires de SCTS (qui sont, directement ou indirectement, également actionnaires de la Société). Cette convention contient une série de dispositions régissant les droits et les obligations de la Société vis-à-vis de SCTS. La convention contient entre autres un engagement large de la part de la Société d'utiliser les services fournis par SCTS conformément à la politique de facturation prévue par la convention d'actionnaires, ce qui résulte en un engagement de la Société de garantir un paiement de dividende préférentiel minimum de 6,5 % aux autres actionnaires de SCTS. La convention prévoit également une option de vente au profit des autres actionnaires en vertu de laquelle la Société sera tenue, à partir du 1er janvier 2020, d'acquérir les actions des actionnaires ayant exercé leur option de vente à la valeur des fonds propres avec un minimum de 90 % du prix de souscription (au total 1 150 000 €). En outre, la convention

contient un droit d'option d'achat en vertu duquel la Société peut, jusqu'au 31 décembre 2019, acquérir les actions détenues par les autres actionnaires, pour un prix générant un taux de rendement interne de 8 % pour ces actionnaires.

#### 6.8.2 *Accord de licence conclu entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevets ULB-028*

La Société a conclu un accord de licence avec l'ULB pour la famille de brevets ULB-028 détenus par l'ULB. Cet accord octroie à la Société et ses filiales une licence mondiale et exclusive sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028 dans le domaine des applications squelettiques (osseuses, articulaires, orthopédiques) et dentaires. L'ULB se réserve le droit d'exploiter cette technologie à des fins de recherche et d'enseignement seulement. La Société peut accorder des sous-licences, l'identité d'un tel/de tels sous-licencié(s) étant soumis à l'approbation préalable de l'ULB. En contrepartie des droits accordés à la Société, la Société est tenue de verser des paiements à l'ULB au moment de l'obtention de certains jalons liés au développement et à des brevets. En outre, la Société est tenue de payer à l'ULB (i) des redevances inférieures à 10 % sur base des ventes nettes de produits sous licence vendus par la Société et (ii) un pourcentage également inférieur à 10 % sur tous les revenus perçus sur des sous-licences pour les produits à partir de la Phase III et des redevances légèrement supérieures 10 % pour les produits en Phase I ou II.

La Société a reconnu qu'elle est tenue de s'acquitter avec diligence des obligations et des objectifs de recherche et de développement comme énoncés au plan d'entreprise et de développement et qu'elle est tenue de tout mettre en œuvre pour promouvoir, commercialiser et distribuer la technologie ci-dessus d'une manière compatible avec ledit plan. En cas d'omission, l'ULB est en droit de réduire la portée de l'accord de licence, de le rendre non exclusif ou d'y mettre fin. Si l'exploitation de la technologie par la Société était retardée de deux ans par rapport aux objectifs décrits dans ledit plan ou interrompue pour une période de six mois, l'ULB peut également résilier le contrat de licence.

Cet accord de licence expirera à la date d'expiration des derniers brevets à expirer de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation, celui de ces événements qui se produit en dernier étant retenu. Chaque partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) ne respecte pas les modalités du contrat et fait défaut ou n'a pas pris des mesures raisonnables pour remédier au manquement dans les 60 jours de réception de l'avis écrit en ce sens, (ii) est déclarée en faillite, fait l'objet de toute procédure liée à sa liquidation ou insolvabilité, est mise sous séquestre ou prend des mesures au bénéfice des créanciers ou (iii) cesse ses activités. La Société aura le droit, mais ne sera pas tenue de résilier le contrat, dans un délai de six mois à l'avance par écrit à l'ULB. Si la société (i) commet un acte de malhonnêteté ou de fraude concernant l'ULB ou la technologie de thérapie cellulaire osseuse ou (ii) conteste (ou aide d'autres personnes à contester) la propriété ou la validité du brevet ULB-028 de l'ULB, l'ULB aura le droit de résilier le contrat immédiatement après notification écrite à la Société, sans intervention du tribunal et sans avoir à respecter une période de préavis.

#### 6.8.3 *Accord de copropriété entre l'Université libre de Bruxelles (ULB), l'Université de Liège (ULg)-Patrimoine, le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Liège et la Société concernant la famille de brevets ULB-061*

L'ULB, Ulg Patrimoine, le CHU de Liège et la Société ont conclu un accord de copropriété concernant la famille de brevets ULB-061.

Aux termes de cet accord, la Société détient 15 % de l'invention revendiquée et des droits de brevet associés, l'ULB détient 70 % de l'invention et des droits et l'ULg et le CHU de Liège détiennent conjointement les 15 % restants. Aucun des droits octroyés ne peut être exercé par une seule partie, il peut l'être uniquement conjointement. Alors que l'administration journalière des droits de brevet et la valorisation économique de l'invention revendiquée seront prises en charge par l'ULB, toutes les décisions relatives à la portée géographique des droits de brevet ou de leur contenu technique doivent être prises conjointement par les parties.

La Société s'est vue accorder un droit de préemption quant à un accord exclusif de licence de brevet concernant la famille de brevets concernée. Cet accord de licence a été conclu le 17 avril 2014, mais a été résilié par la

Société le 28 janvier 2017 suite aux révisions stratégiques des priorités de l'entreprise et de son portefeuille de produits. Par conséquent, l'accord de copropriété régit actuellement entièrement l'invention revendiquée ULB-061 et les droits de propriété de brevets.

Les coûts et les bénéfices générés par les actions en contrefaçon de brevet et l'exploitation de l'invention revendiquée seront partagés par les parties en fonction de leur part respective dans la propriété de l'invention et des brevets connexes, après une déduction de 10 % attribuée à l'ULB pour couvrir ses coûts d'administration quotidienne des droits de brevet et la valorisation économique de l'invention revendiquée.

Si l'invention revendiquée est exploitée par la Société conformément à son droit de préemption ci-dessus, le coût de l'action en contrefaçon de brevet doit être pris en charge par la Société pour la durée de la licence de brevet accordée et les revenus de cette exploitation doivent être partagés avec les autres parties proportionnellement à leur part dans la propriété de l'invention et les droits de brevet correspondants.

Chaque partie dispose d'un droit de préemption quant à la participation des autres parties dans la propriété de l'invention revendiquée et des droits de brevet liés, et aucune partie n'est autorisée à céder sa part dans cette propriété avant que les autres parties n'aient exercé leur droit de préemption.

Chaque partie restera la seule propriétaire de ses améliorations à l'invention. Si ces améliorations émanent conjointement des parties, elles négocieront leur part respective dans la propriété de ces améliorations en fonction de leur contribution respective à celles-ci. Cet accord reste en vigueur jusqu'à l'expiration ou le retrait du dernier brevet. Néanmoins, chaque partie est autorisée à quitter la copropriété à l'expiration d'une période de 5 ans après la date de signature de l'accord.

#### 6.8.4 *Accord de licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002*

La Société a conclu un accord de licence avec Enrico Bastianelli SPRL concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 (l'accord se réfère au numéro de dépôt de brevet prioritaire revendiqué pour les deux familles, dérivé de demandes divisionnaires dudit dépôt de brevet prioritaire) qui ont été détenues par Enrico Bastianelli SPRL avant d'être transférés à la Société. Cet accord octroie à la Société et ses filiales une licence mondiale, exclusive, personnelle et non transférable sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002. La Société peut accorder des sous-licences, le choix d'un tel/de tels sous-licencié(s) étant soumis à l'approbation préalable d'Enrico Bastianelli SPRL.

En contrepartie des droits qui lui sont octroyés, la Société paie à Enrico Bastianelli SPRL certains montants forfaitaires modiques et de faibles redevances à un chiffre sur les ventes nettes. Les accords de sous-licence sont assujettis à des redevances conformes à la Section 5.6.2 « *Accord de licence conclu entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevets ULB-028* ».

La Société a reconnu qu'elle est tenue de s'acquitter avec diligence des obligations et des objectifs de recherche et de développement et qu'elle est tenue de tout mettre en œuvre pour promouvoir, commercialiser et distribuer la technologie ci-dessus. En cas d'omission, Enrico Bastianelli SPRL est en droit de résilier l'accord. Si l'exploitation de la technologie par la Société était retardée de 12 mois par rapport aux objectifs sans que des justifications aient été fournies, Enrico Bastianelli SPRL peut également résilier l'accord de licence.

Dans le cas où la Société développerait une amélioration de la technologie, Enrico Bastianelli SPRL se verrait accorder un droit de préemption quant à la négociation des droits de licence sur cette amélioration en dehors des maladies squelettiques et du champ d'application à des fins commerciales.

L'accord de licence expirera à la date d'expiration des derniers brevets à expirer de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation. Chaque partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) ne respecte pas les modalités du contrat et fait défaut ou n'a pas pris des mesures raisonnables pour remédier au manquement dans les 60 jours de réception de l'avis écrit en ce sens, (ii) est déclarée en faillite, est mise sous séquestre ou prend des mesures au bénéfice des créanciers ou (iii) cesse ses activités. Si le développement de la technologie n'est pas suffisamment soutenu par des subventions de recherche publiques, la Société a également le droit de résilier le contrat.

Cet accord a été remplacé par un accord conclu le 17 décembre 2014. Cet accord confirme que la cession des familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 à la société a eu lieu. Compte tenu de cette nouvelle réalité, les droits accordés en vertu des deux familles de brevets et les données et le savoir-faire associés sont identiques à ceux de l'accord précédent, mais dans le domaine des maladies et des applications articulaires.

D'autres dispositions qui diffèrent de l'accord précédent concernent de nouvelles améliorations (qui peuvent être exploitées par la Société sous réserve de paiements à hauteur de 50 % des paiements décrits ci-dessus), de nouveaux brevets (qui seront détenus par la Société et par ailleurs régis par les mêmes conditions), la durée de l'accord (expiration des brevets) et les conséquences de la résiliation (la propriété des familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 et de tout nouveau brevet sera automatiquement transférée à Enrico Bastianelli SPRL).

Cet accord a été complété par un accord entré en vigueur le 23 décembre 2016, dans lequel sont spécifiés les termes de la collaboration entre la Société et Enrico Bastianelli SPRL pour l'exploitation des technologies revendiquées par les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002. En vertu de cet accord, les parties acceptent (i) que la Société possède les droits exclusifs concernant la recherche et le développement d'un certain nombre de programmes, y compris les produits de JTA-004 pour le traitement de l'arthrose du genou humain (actuellement à l'étape clinique) et l'amélioration des produits « JTA NEXT ». Enrico Bastianelli SPRL possède une licence exclusive, mondiale et libre de droits (avec le droit de sous-licence) concernant les technologies citées ci-dessus pour applications vétérinaires et sur certains produits JTA spécifiques pour applications humaines et vétérinaires que la Société a choisi de ne pas développer.

Depuis juin 2017, Enrico Bastianelli SPRL a transféré ses droits d'accord à Glob-Co SPRL. Glob-Co SPRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli, son siège social est à Gosselies, en Belgique.

#### 6.8.5 *Accord entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-011*

La Société a conclu en date du 17 décembre 2014 un accord avec Enrico Bastianelli SPRL concernant leur famille de brevets BONE-011 détenue conjointement.

Aux termes de cet accord, la Société se voit accorder une licence exclusive et mondiale dans le domaine de la thérapie cellulaire des maladies osseuses (libre de droits) et dans le domaine des maladies et des applications articulaires (sur une base assujettie à des redevances). Ces redevances à payer par la Société sont identiques aux redevances et pourcentages qui sont dus aux termes de l'accord entre les parties relatif aux familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 (voir Section 5.6.4 « Accord de licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 »).

Si cet accord était dénoncé, les deux copropriétaires auraient le droit d'utiliser librement leur brevet BONE-011 en copropriété dans le domaine de leurs activités respectives : la thérapie cellulaire pour le traitement des maladies osseuses pour la Société et les autres applications pour Enrico Bastianelli SPRL.

Cet accord a été complété par un accord entré en vigueur le 23 décembre 2016, dans lequel sont spécifiés les termes de la collaboration entre la Société et Enrico Bastianelli SPRL pour l'exploitation des technologies revendiquées par les familles de brevets BONE-001. Ces modalités sont identiques à celles établies dans l'accord entre les mêmes parties et concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 (voir section 5.6.4 « Accord de licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001 et BPBONE-002 »).

Depuis juin 2017, Enrico Bastianelli SPRL a transféré ses droits d'accord à Glob-Co SPRL. Glob-Co SPRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli, son siège social est à Gosselies, en Belgique.

6.8.6 *Accord de sous-licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-073.*

La Société a conclu un accord entré en vigueur le 23 décembre 2016 avec Enrico Bastianelli SPRL concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-017 détenues par la Société. La famille de brevets BONE-017 a été déposée en 2018 et correspond au quatrième et dernier brevet à être inclus dans le présent accord.

En vertu de cet accord, Enrico Bastianelli SPRL se voit accorder une licence exclusive, sans redevance et mondiale sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-017 (droits de brevet, données et savoir-faire liés à ces droits) d'utiliser, d'effectuer des recherches, de développer et de fabriquer des produits dans des applications non osseuses spécifiques que la Société a choisi de ne pas développer. Lesdites applications non osseuses entrent dans le domaine des (i) applications articulaires et applications enthèses/tendon/ligament, (ii) applications inflammatoires et applications liées aux maladies du système immunitaire, et (iii) applications endocriniennes et métaboliques. En conséquence, la Société poursuit ses programmes de R&D dans les applications os/dentaires/maxillo-faciales, y compris les maladies osseuses, les applications inflammatoires liées aux os et les chirurgies orthopédiques et osseuses.

Dans le cas où l'exploitation des droits accordés par la Société à Enrico Bastianelli SPRL dans le cadre de cet accord conduirait à un produit ou une méthode que Enrico Bastianelli SPRL entend développer, vendre ou fournir par un tiers ou en partenariat avec un tiers, la Société a un droit de premier refus de négocier avec Enrico Bastianelli SPRL une licence ou un partenariat sur ce produit ou méthode à des conditions de marché équitables.

Depuis juin 2017, Enrico Bastianelli SPRL a transféré ses droits d'accord à Glob-Co SPRL. Glob-Co SPRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli, son siège social est à Gosselies, en Belgique.

6.8.7 *Accord de sous-licence entre SCTS et la Société en ce qui concerne le membre EP de la famille de brevets ULB-028*

Cet accord confère à SCTS une licence personnelle, non transférable, libre de redevances sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028 (droits de brevet, données et savoir-faire liés aux dits droits de brevet) en vue d'utiliser, effectuer des recherches, développer et fabriquer des produits au nom de la Société dans le cadre de l'accord PROFAB (accord de R&D entre SCTS, la Région et la Société). Cette licence concerne les indications et les applications ostéo-articulaires.

La Société se voit accorder une licence de rétrocession exclusive mondiale sur tous les résultats et les améliorations obtenus par SCTS dans le domaine ci-dessus. En contrepartie de cette licence de rétrocession, la Société doit payer à SCTS certains montants déterminés par des jalons qui correspondent à la meilleure estimation de dépenses de R&D de SCTS, mais qui peuvent être ajustés pour correspondre aux dépenses réelles. En outre, la Société doit payer à SCTS des redevances à un chiffre sur les revenus de la fabrication par la Société des produits développés et optimisés par SCTS aux termes de l'accord PROFAB et de faibles redevances à un chiffre sur les revenus provenant de la fabrication de ces produits par SCTS.

SCTS est en charge des actions en contrefaçon de brevet, du maintien en vigueur et de la défense de la validité des membres de la famille de brevets sous licence. SCTS reconnaît qu'elle est tenue de s'acquitter avec diligence des obligations et des objectifs de recherche, de développement et de fabrication comme énoncé sous l'accord PROFAB et d'une manière qui soit compatible avec les normes de la Société. L'accord de licence expirera à la date d'expiration de l'accord PROFAB ou plus tard si convenu ainsi par les parties.

Pour ce qui concerne l'exploitation des résultats PROFAB, l'expiration de l'accord PROFAB met également fin à la période de remboursement du financement en vertu du présent accord. La décision de ne pas exploiter les résultats PROFAB dans le domaine précité doit être prise conjointement par SCTS et la Société.

Chaque partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) ne respecte pas les modalités du contrat et fait défaut ou n'a pas pris des mesures raisonnables pour remédier au manquement dans les 60 jours de réception de l'avis écrit en ce sens, (ii) est déclarée en faillite, est mise sous séquestre ou prend des mesures au bénéfice des créanciers ou (iii) cesse ses activités.

#### 6.8.8 *Accord de sous-licence entre la Société et SCTS concernant les familles de brevet BPBONE-001 & 002*

Cet accord confère à SCTS une licence personnelle, non transférable, libre de redevances sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BPBONE-001 et 002 (droits de brevet, données et savoir-faire liés aux dits droits de brevet) en vue d'utiliser, effectuer des recherches, développer et fabriquer des produits sous cette technologie au nom de la Société dans le cadre de l'accord JTA PROD (accord de R&D entre SCTS, la Région et la Société). Cette licence concerne les indications d'ostéoarthrite.

La Société se voit accorder une licence de rétrocession exclusive mondiale sur tous les résultats et les améliorations obtenus par SCTS dans le domaine ci-dessus. En contrepartie de cette licence de rétrocession, la Société doit verser à SCTS des paiements conformément à un accord entre les parties qui fera l'objet d'un document distinct. Il n'est pas établi qu'un tel document distinct a déjà été convenu entre les parties.

SCTS est en charge des actions en contrefaçon de brevet, du maintien en vigueur et de la défense de la validité des membres de la famille de brevets sous licence. SCTS reconnaît qu'elle est tenue de s'acquitter avec diligence des obligations et des objectifs de recherche, de développement et de fabrication comme énoncé sous l'accord JTA PROD et d'une manière qui soit compatible avec les normes de la Société.

L'accord de licence expirera à la date d'expiration de l'accord JTA PROD ou plus tard si convenu ainsi par les parties. Pour ce qui concerne l'exploitation des résultats JTA PROD, l'expiration de l'accord JTA PROD met également fin à la période de remboursement de la subvention en vertu du présent accord. La décision de ne pas exploiter les résultats JTA PROD dans le domaine précité doit être prise conjointement par SCTS et la Société.

Chaque partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) ne respecte pas les modalités du contrat et fait défaut ou n'a pas pris des mesures raisonnables pour remédier au manquement dans les 60 jours de réception de l'avis écrit en ce sens, (ii) est déclarée en faillite, est mise sous séquestre ou prend des mesures au bénéfice des créanciers ou (iii) cesse ses activités.

#### 6.8.9 *Accord de licence entre la Société et Asahi Kasei Corporation (AKC)*

La Société a conclu un accord de licence en date du 21 septembre 2017 avec Asahi Kasei Corporation, l'une des principales sociétés industrielles du Japon. Ce contrat de licence est un important validateur supplémentaire de la plateforme technologique de la Société et de son potentiel commercial mondial.

En vertu de cet accord, Asahi Kasei Corporation se voit accorder le droit exclusif de développer, enregistrer et commercialiser le produit de thérapie cellulaire autologue de la Société, PREOB, pour le traitement de l'ostéonécrose de la hanche et d'autres applications orthopédiques et osseuses au Japon. La Société a conservé tous les droits sur PREOB pour tous les autres territoires, tels que l'UE et les États-Unis. L'accord inclut une option pour Asahi Kasei de négocier pour étendre la portée de la licence à la République de Corée, à la République populaire de Chine et à Taiwan.

Selon l'accord, Asahi Kasei a versé à la Société une redevance initiale non remboursable de 1 670 000 € et effectuera des paiements potentiels supplémentaires jusqu'à concurrence de 7 500 000 euros après la réalisation de certains jalons de développement et de commercialisation. En outre, Asahi Kasei versera à la Société des redevances échelonnées calculées sur la base des ventes nettes annuelles de PREOB au Japon.

Suite à l'arrêt de l'étude de phase III PREOB sur l'ostéonécrose, la Société a entamé des discussions avec Asahi Kasei au sujet de ces résultats.

## 6.9 Collaborations

### 6.9.1 *Les collaborations industrielles*

La Société a conclu des accords de collaboration industrielle avec :

- CER Groupe (Belgique), en vue d'étudier la réponse immunitaire de cellules humaines xéno greffées sur un modèle hétérologue non animal et d'étudier les effets du produit ALLOB sur l'ostéomyélite. Les projets sont des «projets CWALity»<sup>27</sup>, financés par la Région wallonne. Le premier projet (XENOMOD) s'est terminé en avril 2017, tandis que le second projet (ALLGEL) est toujours en cours. Le CER Groupe est né d'une fusion de plusieurs associations à but non lucratif. Le CER Groupe s'est forgé une solide expertise dans le domaine de la recherche biomédicale et est actuellement reconnu par la Région wallonne comme un centre de recherche certifié.

### 6.9.2 *Collaborations avec des établissements universitaires et cliniques*

#### 6.9.2.1 Collaboration avec l'Université libre de Bruxelles

La Société entretient une collaboration sur le plan académique et en matière de recherche et de licence avec l'Université libre de Bruxelles et l'Hôpital universitaire Érasme (Bruxelles). L'Université libre de Bruxelles, propriétaire de la famille de brevets ULB-028 « Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules et populations populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques » (voir Section 5.6.2. « Accord de licence conclu entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevet ULB-028 ») relatifs à PREOB, a octroyé à la Société une licence mondiale et exclusive en vue d'utiliser, modifier, effectuer des recherches, développer, fabriquer et commercialiser les produits sous licence dans le domaine des applications squelettiques (osseuses, articulaires, orthopédiques) et dentaires.

#### 6.9.2.2 Collaboration avec le CHU de Liège (Sart-Tilman)

En vertu de la loi belge, lorsque du matériel biologique humain est utilisé pour la fabrication de produits thérapeutiques allogéniques innovants, la réception et le traitement du matériel biologique humain et sa distribution à un établissement pharmaceutique peut s'opérer via un établissement de tissus « structure intermédiaire » accrédité si ce dernier a conclu un accord avec une banque de tissus accréditée, qui demeure responsable pour le don, le contrôle, l'obtention et la libération du matériel biologique humain. La Société collabore avec le LTCCG, la banque de tissus accréditée du CHU de Liège (Sart-Tilman).

#### 6.9.2.3 Collaboration avec le Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI)

Pour plusieurs de ses projets, la Société collabore avec le Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI) qui a été créé conjointement par l'Université de Mons et l'Université libre de Bruxelles. Le CMMI a développé une vaste expertise en imagerie et étiquetage cellulaire qui permet à la Société de disposer d'informations capitales pour la caractérisation préclinique et la validation de produits, tout en améliorant l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de produits cliniques en développement. Un projet financé par la Région wallonne, « OSTEOMOD », a été mené en collaboration avec le CMMI et a eu pour but d'évaluer et d'effectuer le suivi *in vivo* de traitements de réparation de fractures chez de petits animaux à l'aide d'imagerie quantitative et qualitative. Ce projet s'est terminé en janvier 2017.

---

<sup>27</sup> CWALity (*Collaboration in Wallonia ability*) est une plateforme de la Région wallonne qui promeut les collaborations entre des PME et des centres de recherches agréés.

#### 6.9.2.4 Collaboration avec le Laboratoire de Biochimie Osseuse et Métabolique (Université libre de Bruxelles)

Bone Therapeutics collabore avec le Laboratoire de Biochimie Osseuse et Métabolique (Université libre de Bruxelles) sur l'influence de l'obésité et du diabète sur le potentiel ostéogénique du produit de traitement osseux ALLOB. Ce projet de deux ans (qui a commencé en juin 2017), appelé « LIPO », cherchera à mieux comprendre l'influence des adipocytes de la moelle osseuse sur le métabolisme osseux et à valider le potentiel ostéogénique d'ALLOB dans ce milieu particulier. Ce projet a pour but d'ouvrir la voie au traitement des fractures à retard de consolidation pour les patients atteints de diabète de type 2 et/ou d'obésité, qui sont actuellement exclus des études cliniques.

### 6.10 Accords de financement

La Société a conclu une série d'accords avec ses banquiers, ING Belgique SA/NV et BNP Paribas Fortis SA/NV, qui couvrent les besoins de financement à court terme (<1 an), à moyen terme (1-3 ans) et à long terme (>3 ans). Ces accords sont conclus par la Société et/ou par SCTS SA. En outre, la Société a obtenu un certain nombre de facilités de crédit par l'intermédiaire de bureaux régionaux d'investissement (considérés comme des parties liées) comme Sambrinvest SA, Fonds de Capital à Risque SA, Novallia SA et Sofipôle SA.

Les accords de financement en cours de Bone Therapeutics SA sont les suivants :

- Dans le cadre du Fonds européen de développement régional 2007-2013 (ERDF/FEDER), la Société a obtenu, grâce à un processus de sélection organisé par la Région wallonne par le biais de Novallia SA, un prêt subordonné à long terme d'un montant de 500 000 € sur une période de 10 ans (avec un moratoire de 2 ans pour ce qui concerne les remboursements de capital). Ce prêt a servi à financer le développement de PREOB pour le traitement de la pseudarthrose. Le prêt porte un taux d'intérêt du marché et à partir de la troisième année, des versements trimestriels fixes sont dus afin de rembourser le capital. La Société n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt subordonné. Le contrat a été conclu le 25 mai 2012, le prêt a été accordé le 21 juin 2016 et le remboursement final est prévu pour le 31 mars 2022. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,23 M€.
- Dans le cadre du Fonds européen de développement régional 2007-2013 (ERDF/FEDER), la Société a obtenu, grâce à un processus de sélection organisé par la Région wallonne par le biais de Novallia SA, un prêt subordonné à long terme d'un montant de 300 000 € sur une période de 7 ans (avec un moratoire de 1 an pour ce qui concerne les remboursements de capital). Ce prêt a servi à financer une étude de Phase IIa, multi-centres, ouverte sur l'innocuité et l'efficacité de l'implantation de cellules ostéonégiques allogénique (ALLOB) dans de multiples fractures non infectées avec retard de consolidation. Le prêt porte un taux d'intérêt du marché et à partir de la seconde année, des versements trimestriels fixes sont dus afin de rembourser le capital. La Société n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt subordonné. Le contrat a été conclu le 2 mai 2016, le prêt a été accordé le 11 mai 2016 et le remboursement final est prévu pour le 31 mars 2023. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,24 M€.
- La Société a obtenu de Sambrinvest SA un prêt subordonné à long terme d'un montant de 250 000 € sur une période de 7 ans (avec un moratoire de 2 ans pour ce qui concerne les remboursements de capital). Le prêt a servi à financer les activités de recherche relative aux fractures graves. Le prêt porte un taux d'intérêt du marché et à partir de la troisième année, des versements trimestriels fixes sont dus afin de rembourser le capital. La Société n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt subordonné. Le contrat a été conclu le 24 février 2011, le prêt a été accordé le 17 juillet 2012 et le remboursement final est prévu pour le 30 juin 2019. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,05 M€.
- En outre, la Société compte un certain nombre de contrats de leasing en cours auprès des sociétés WBC Incubator et Rentys pour financer l'équipement scientifique, représentant un encours de 0,17 M€ au 30 juin 2018.

Les accords de financement en cours de SCTS SA sont les suivants :

- La SA Fonds de Capital à Risque a accordé à SCTS SA un prêt subordonné d'un montant de 370 000 €. Ce prêt s'inscrit dans le cadre du soutien régional visé par les réglementations EFDR/FEDER. Le prêt a une durée de 15 ans. Le prêt porte un taux d'intérêt du marché payable sur une base mensuelle. Le remboursement du capital est basé sur des versements mensuels fixes, mais avec un moratoire de deux ans au cours desquels aucun remboursement de capital n'a lieu. SCTS SA n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt. Le contrat a été conclu le 27 mars 2013, le prêt a été accordé le 24 février 2014 et le remboursement final est prévu pour le 28 février 2029. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,30 M€.
- Dans le cadre du Fonds européen de développement régional 2007-2013 (ERDF/FEDER), SCTS SA a obtenu, grâce à un processus de sélection organisé par la Région wallonne par le biais de Novallia SA, un prêt subordonné d'un montant de 500 000 € sur une période de 10 ans (avec un moratoire de 2 ans pour ce qui concerne les remboursements de capital). Le prêt sert à financer les activités de développement (optimisation des procédés de production) du projet « PROFAB ». Le prêt porte un taux d'intérêt du marché et à partir de la troisième année, des versements trimestriels fixes sont dus afin de rembourser le capital. SCTS SA n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt. Le contrat a été conclu le 21 juin 2013, le prêt a été accordé le 17 juillet 2013 et le remboursement final est prévu pour le 30 juin 2023. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,31 M€.
- La Région wallonne (par le biais d'une mission déléguée par Sofipôle SA) a accordé à SCTS SA un prêt subordonné d'un montant de 500 000 €. Ce montant sert à cofinancer le projet de construction d'une plateforme de thérapie cellulaire dans le bâtiment de SCTS au BioPark de Gosselies (sud de Bruxelles). Le prêt doit être remboursé en totalité à la date d'échéance du 30 juin 2028. Le prêt porte un taux d'intérêt du marché payable sur une base trimestrielle. SCTS SA n'a dû fournir aucun titre en contrepartie de ce prêt subordonné. Le contrat a été conclu le 10 avril 2013, le prêt a été accordé le 26 novembre 2015 et le remboursement final est prévu pour le 30 juin 2028. Le prêt a été utilisé à la fin de l'année 2015. Le montant encore à rembourser au 30 juin 2018 s'élève à 0,50 M€.
- BNP Paribas Fortis SA/NV et ING Belgique SA/NV ont accordé des facilités de crédit d'investissement à long terme pour le financement du projet d'investissement, à hauteur de 1 625 000 € chacune, soit 3 250 000 € au total.

Bien que les conditions des facilités de crédit d'investissement diffèrent, leur durée est de 15 ans et les appels peuvent intervenir en fonction de l'avancement du projet. En principe, le taux d'intérêt applicable est l'EURIBOR 3M (le taux de référence) majoré d'un taux d'intérêt du marché. SCTS SA a la possibilité de négocier des taux d'intérêt fixes pour des périodes allant jusqu'à la fin des contrats. Le capital sera remboursé sous forme de montants fixes de 31 250 € payables à chacune des banques sur une base trimestrielle. Le premier remboursement de 31 250 € à BNP Paribas Fortis SA/NV et à ING Belgique SA/NV a été effectué le 30 septembre 2015 et les deux prêts seront complètement remboursés le 30 septembre 2028.

En plus des facilités de crédit à long terme, les deux banques ont accordé un crédit à court terme, d'un montant de 1 450 000 € pour le préfinancement de la prime de financement accordée par la Région wallonne. Les contrats ont été conclus le 27 mai 2014. Le crédit à court terme a été complètement utilisé à fin 2014 et le prêt a complètement été remboursé en 2016.

En ce qui concerne les prêts/facilités à accorder, BNP Paribas Fortis SA/NV a, notamment, demandé la sûreté suivante, en parité avec la sûreté accordée à ING Belgique SA/NV :

- une hypothèque de premier rang accordée par SCTS SA sur les actifs construits avec les fonds fournis pour un montant de 27 500 € (25 000 € pour ING Belgique SA/NV) ;

- un mandat à une hypothèque de premier rang accordée par SCTS SA sur les actifs construits avec les fonds fournis pour un montant de 1 760 000 € (1 760 000 € pour ING Belgique SA/NV) ;
- un nantissement sur les subsides accordés par la Région wallonne à SCTS SA et les créances correspondantes dans le cadre de la construction de l'infrastructure ;
- un nantissement sur les créances émanant de services fournis par SCTS SA à SISE SA et à HCTS SA ;
- un nantissement sur les actions détenues par SCTS SA dans SISE SA (2 800 parts représentant 30,9 % de la participation) ;
- un nantissement sur les actions détenues par la Société dans SCTS SA (12 750 parts représentant 49,9 % de la participation) ;
- un nantissement sur un montant de 22 750 € placé par SCTS SA sur un compte d'épargne, représentant 6 mois d'intérêt sur le prêt à taux révisable (bilan annuel clos au 30 juin 2015) en faveur de BNP Paribas Fortis SA/NV ;
- un nantissement sur un montant de 22 750 € placé par SCTS SA sur un compte d'épargne, représentant 6 mois d'intérêt sur le prêt à taux révisable (bilan annuel clos au 30 juin 2015) en faveur d'ING Belgique SA/NV ; et
- un engagement (promesse de ne pas faire) de SCTS SA ne pas payer de dividendes ou tout autre fond sans l'accord préalable des banques.

## 6.11 Aides et subventions



### 6.11.1 Bone Therapeutics

Depuis sa constitution et jusqu'au 30 juin 2018, la Société a bénéficié d'un soutien financier non dilutif de la Région wallonne et de la Commission européenne, totalisant 25 278 000 €. Ce soutien financier a été accordé sous forme d'avances récupérables (« AR ») à hauteur de 21 800 000 €, dont 19 322 000 € ont été versés à la Société en date du 30 juin 2018 et sous forme de subventions (non remboursables) à hauteur de 3 477 000 €, dont 3 220 000 € ont été versés à la Société en date du 30 juin 2018. La Société entend déposer d'autres dossiers de demandes d'AR et de subventions pour financer ses programmes de développement et de recherche.

Chaque subvention est définie par un numéro de contrat et un libellé (appellation de la subvention).

#### 6.11.1.1 Avances récupérables

Les AR sont destinées au support de programmes de développement spécifiques. Après approbation/octroi, les contrats AR comprennent trois phases : la « phase de recherche », la « phase de décision » et la « phase d'exploitation ». Au cours de la phase de recherche, la Société remet des déclarations de créances à la Région wallonne qui, une fois approuvées, sont remboursées à la Société. Au terme de la « période de recherche », la

Société doit, endéans 6 mois, décider si elle exploite ou non le produit de la recherche (la « phase de décision »). La « phase d'exploitation » a une durée de 25 ans dans presque tous les cas. Si la Société décide d'exploiter les résultats d'une AR, l'AR en question devient remboursable. Les remboursements des AR à la Région wallonne se composent de deux éléments : un remboursement lié au chiffre d'affaires (pourcentage du chiffre d'affaires) et un remboursement indépendant du chiffre d'affaires (un forfait annuel indépendant du chiffre d'affaires de la Société). À compter de l'exercice 2016, le traitement comptable des AR suit strictement les directives IFRS tel que prévu par la norme IAS 39 à la suite d'un récent avis du Comité d'Interprétation des IFRS (« IFRS IC »). Pour une description détaillée des traitements comptables respectifs, veuillez vous reporter aux notes jointes aux états financiers consolidés 15.2.3.3 « Avances récupérables – Changement de politique comptable » du Rapport annuel 2017.

La Société est propriétaire des résultats des recherches subsidiées. À certaines exceptions près, la Société ne peut concéder à des tiers, sous licence ou d'aucune autre façon, aucun droit d'exploitation des résultats de recherches subsidiées, sans l'aval préalable de la Région wallonne. Un accord préalable similaire de la Région wallonne est nécessaire en cas de cession par la Société d'un droit de propriété intellectuelle issu de recherches subsidiées, ainsi qu'en cas de cession ou de concession sous licence d'un prototype ou d'une installation. L'obtention d'un tel accord de la Région wallonne pourrait donner lieu à une révision des termes financiers applicables.

Si la Société décide de ne pas exploiter de résultats relevant d'une AR (ou d'en cesser l'exploitation), ladite AR ne devient pas remboursable (ou cesse de l'être à partir du début de l'année civile faisant suite à cette décision) pour autant que la Société en informe la Région wallonne et cède les droits liés au champ de recherche correspondant à la Région wallonne ou à une entité désignée par elle. Dans ce cas, la Société peut également concéder (ou faire concéder) à la Région wallonne une licence exclusive sur le ou les brevets sous-jacents. Par ailleurs, si la Société décidait de renoncer à ses droits sur les brevets pouvant être issus de la recherche, ces droits devraient être cédés à la Région wallonne. En outre, il est interdit à la Société de procéder à toute recherche pour le compte d'un tiers dans le domaine de recherche concerné pendant les 36 mois ou 72 mois (selon le cas) qui suivent la décision de la Société de ne pas exploiter les résultats obtenus de la recherche dans le domaine correspondant.

Les contrats des AR sont régis par la réglementation wallonne en vigueur. La réglementation est régulièrement revue.

Les spécificités des contrats **accordés avant 2009** (contrats 5369 et 5827) sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 70 % du coût budgété ;
- Certaines activités doivent se dérouler en Région wallonne ;
- En cas de concession sous licence ou de vente à un tiers, la Société devra payer en principe à la Région wallonne 10 % des paiements reçus (hors TVA) ;
- La phase d'exploitation initialement prévue dans les contrats avait une durée de 10 ans. Au cours de l'année 2015, la Région wallonne a informé la Société que la durée de l'exploitation de ces contrats a été prolongée jusqu'au 30 juin 2041 (soit l'équivalent d'une période d'exploitation de 25 ans) ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires, des remboursements dépendants du chiffre d'affaires et des sommes dues en cas de concession sous licence ou de vente à un tiers, est plafonné à 100 % du principal payé par la Région wallonne ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires, 5 % (y compris intérêts) du principal de l'AR, payables durant une année donnée peuvent être compensés par les remboursements indépendants du chiffre d'affaires déjà payés durant l'année en question.

Les spécificités des **contrats accordés avant 2015** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 60 % des coûts budgétés (contrats 6064, 6187, 6700, 6446, 6337, 6539, 6805, 6834, 6855, 7029, 7028, 7187 et 7217) ou couvre 75 % des coûts de projet budgétés en cas de collaboration avec une société établie dans la Région wallonne (contrats 5993, 6081 et 7186) ;

- Certaines activités doivent se dérouler dans l'Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires s'élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d'exploitation initialement prévue dans les contrats avait une durée de 10 ans. Au cours de l'année 2015, la Région wallonne a informé la Société que la durée de l'exploitation de ces contrats était portée de 10 à 25 ans ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires s'établissent entre 0,007 % et 1,28 % (intérêts cumulés compris) du montant en principal de l'avance récupérable, selon l'issue réelle du projet comparée à l'issue prévue au moment de l'octroi de l'AR (supérieure ou inférieure aux prévisions) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an (à partir du premier jour du mois où est prise la décision d'octroyer l'avance récupérable) + 100 points de base) s'accumulent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires et des remboursements dépendants du chiffre d'affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à 200 % du principal payé par la Région wallonne ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus par la Société dans le cadre de contrats accordés avant 2015 seront assumés par la Région wallonne en vertu de la loi.

Les spécificités des **contrats accordés en 2015** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 55 % des coûts budgétés (contrats 7405 et 7433) ;
- Certaines activités doivent se dérouler dans l'Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires s'élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d'exploitation a une durée de 25 ans ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires réalisés à une période spécifique de l'année s'établissent entre 0,847 % et 0,90 % (intérêts cumulés compris) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an (à partir du premier jour du mois où est prise la décision d'octroyer l'avance récupérable) + 100 points de base) s'accumulent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires et des remboursements dépendants du chiffre d'affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à **200 %** du principal payé par la Région wallonne ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus par la Société dans le cadre de contrats accordés avant 2015 seront assumés par la Région wallonne en vertu de la loi.

Les spécificités des **contrats accordés en 2016** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 45 % des coûts budgétés (contrats 7539, 7646, 7720 et 1510583) ;
- Certaines activités doivent se dérouler dans l'Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires s'élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d'exploitation a une durée de 25 ans (à l'exception du contrat 7720 dont la phase d'exploitation a une durée de 15 ans) ;

- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires réalisé à une période spécifique de l'année s'établissent à 0,23 %, 0,20 %, 0,25 % et 0,04 % respectivement pour les projets 7539, 7646, 7720 et 1510583 (intérêts cumulés compris) du montant principal de l'AR en fonction du résultat réel du projet par rapport au résultat projeté au moment de la signature de la convention (supérieure ou inférieure aux prévisions) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an ou taux IBOR 1 an si supérieur et applicable à partir du premier jour du mois où est prise la décision d'octroyer l'avance récupérable + 100 points de base) s'accumulent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires et des remboursements dépendants du chiffre d'affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à **200 %** du principal payé par la Région wallonne ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus par la Société dans le cadre de contrats accordés avant 2015 seront assumés par la Région wallonne en vertu de la loi.

### Changements apportés aux contrats accordés avant 2015 :

En 2015, il a été convenu de prolonger la durée des phases d'exploitation de tous les projets. La durée de la phase d'exploitation pour ces projets a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2042.

La Société a passé les contrats AR suivants avec la Région wallonne :

N° de contrat	Appellation de la subvention	Budget (k€)	Phase d'exploitation	Total à rembourser (k€)	Total à rembourser au 06/2018 (k€)	Remboursement lié au CA
5369	HOMING*	648	2012-2041	648	475	5 %
5827	MATOB*	744	2012-2041	744	510	5 %
6064	PREOB*	998	2013-2041	299	221	0,2 %
6446	METHODES*	660	2014-2041	198	54	0,073 %
5993	JOINTAIC*	432	2014-2042	130	43	0,085 %
6834	STABCELL*	395	2015-2041	118	38	0,04 %
6805	ALLOB NU*	600	2015-2042	180	55	0,2 %
6337	PREOB NU*	2 960	2015-2041	888	296	0,59 %
6187-6700	ALLOB*	1 306	2015-2042	392	78	1,2 %
6081	GXP*	1 519	2015-2041	456	106	0,007 %
6539	MAXBONE*	676	2015-2042	203	22	0,08 %
6855	JTA*	600	2016-2042	180	50	0,042 %
7029	CRYO*	550	2016-2042	165	17	0,37 %
7028	PREOB ON3*	815	2016-2041	244	49	0,05 %
7187	BANK*	258	2016-2042	78	3	0,175 %
7186	ALLOB IF*	620	2017-2042	186	19	1,28 %
7217	MXB BIOPRINTING*	1 000	2017-2042	300	0	0,1093 %
7405	MECA OB	1 815	2018-2042	545	0	0,847 %
7433	ALLOB SEQ	1 920	2018-2041	576	0	0,90 %
7539	LIPO	519	2018-2043	156	0	0,23 %

<b>1510583</b>	ALLGEL	155	2019-2043	47	0	0,04 %
<b>7646</b>	JTA-NEXT	2 161	2020-2044	648	0	0,20 %
<b>7720</b>	RUSTUS	455	2019-2033	136	0	0,25 %
<b>TOTAL</b>		<b>21 804</b>		<b>7 517</b>	<b>2 035</b>	

\*Exploitation déjà notifiée à la Région

Sur ces contrats d'AR, jusqu'au 30 juin 2018, 19 322 000 € de ces contrats AR ont été déjà effectivement versés. Le solde de 2 477 000 € devrait être versé avant mi-2020.

Une description succincte des subsides de la Société est reprise au tableau ci-dessous.

Appellation de la subvention	Projets & activités concernés de la Société	Description
HOMING	PREOB	Étude des propriétés de migration de PREOB
MATOB	PREOB	Étude de la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaire de PREOB
PREOB	PREOB	Étude clinique Phase IIB de l'ostéonécrose avec PREOB
METHODES	Contrôle de qualité	Optimisation de méthodes analytiques de contrôle de qualité
JOINTAIC	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
STABCELL	PREOB & ALLOB	Optimisation de la stabilité de PREOB et ALLOB
ALLOB NU	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
PREOB NU	PREOB	Étude clinique de la pseudarthrose avec PREOB
ALLOB	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
GXP	Système qualité	Mise sur pied de systèmes de qualité préclinique, clinique et contrôle de qualité
MAXBONE	MXB	Développement pharmaceutique de MXB
JTA	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
CRYO	ALLOB	Développement de la cryopréservation d'ALLOB
PREOB ON3	PREOB	Étude clinique Phase III de l'ostéonécrose avec PREOB
BANK	ALLOB	Optimisation de l'approvisionnement en matériel humain biologique
ALLOB IF	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB pour l'arthrodèse vertébrale
MXB BIOPRINTING	MXB	Développement préclinique de produits matrice-cellules MXB 3D
MECA OB	ALLOB	Étude des mécanismes cellulaires impliqués dans le chimiotactisme et la migration des cellules ostéoblastiques
ALLOB SEQ	ALLOB	Étude du « sécrétome » des cellules ALLOB et de leur impact sur le profil sérique des protéines clés impliquées dans la reconstruction osseuse dans les études de Phase II en delayed-union fractures
LIPO	ALLOB	Influence de l'obésité et du diabète sur le potentiel ostéogénique d'ALLOB
ALLGEL	ALLOB	Étude préclinique d'ALLOB pour la réparation osseuse dans l'ostéite chez les petits animaux
JTA-NEXT	JTA	Stabilité accrue de JTA-004 et développement de JTA-NEXT
RUSTUS	ALLOB	Scores radiographiques et tomographiques pendant la guérison de la fracture

### 6.11.1.2 Subventions

Les subventions accordées par la Région wallonne sont destinées aux programmes de recherche subsidiés et aux dépôts de brevet.

Les subsides accordés par la Région wallonne d'un montant de 3 473 000 € concernent des dépôts de brevet (contrats 820020, 920572, 820018, 920571, 820060, 820126, 920569, 820127, 820125, 920570, 1120242, 1320011, 1320145, 1320190, 820019, 820046, 820047, 1120198, 1220075, 1320146, 1120197, 1220076,

1320144, 1220028 et 1220029, conjointement les «**Subventions de brevets**») et des programmes de recherche (contrats n° 1017112, 6559, 607051, 1217891, 1318272, 1318269 et 1318215).

Au 30 juin 2018, la Société a obtenu des subventions liées aux dépôts de brevet à hauteur de 1 287 000 € dont 1 061 000 € ont déjà été versés. Le solde sera versé en fonction de justificatifs de dépenses à présenter à la Région wallonne.

La Société a également obtenu des subsides pour un montant total de 2 186 000 €, dont 2 158 000 € de la Région wallonne pour :

- financer 70 % du coût de programmes de recherche à hauteur de 1 653 000 € (contrats n° 1017112, 6559, 1217891, 1318272 et 1318269) ;
- financer 80 % des coûts des programmes de recherche pour un montant de 224 000 € (contrat n° 1318215) et,

de la part de la Commission européenne, un montant de 309 000 € (contrat n° 607051) pour financer 100 % du coût de programmes de recherche.

Ces subsides accordés par la Région et la Commission européenne sont en principe non remboursables. Sur les subsides contractés à la date du 31 décembre 2017 pour des programmes de recherche, 2 158 000 € ont été versés. Le solde de 235 000 € devrait être versé avant fin 2017.

La Société détient les droits de propriété intellectuelle issus des programmes de recherche ou concernant un brevet obtenu grâce à une subvention. Sauf exception, la Société ne peut concéder à un tiers, par le biais d'une licence ni de toute autre manière, le droit d'exploiter les brevets (relatifs aux Subventions de brevets) ou les résultats (relatifs aux Subsides de recherches) sans l'accord préalable de la Région wallonne. Par ailleurs, certaines subventions comportent l'obligation pour la Société d'exploiter le brevet dans les pays où la protection a été accordée et de faire une exploitation industrielle de l'invention sous-jacente.

En cas de faillite, de liquidation ou de dissolution, les droits sur les brevets couverts par des Subventions de brevets reviendront automatiquement à la Région wallonne à moins que ces subventions ne soient remboursées en cas de liquidation ou de dissolution. Si la Société perd le statut de « petite ou moyenne entreprise », il sera mis fin au versement des subventions dites Subventions de brevets, et plus aucune autre dépense ne sera prise en charge dans ce cadre.

#### 6.11.2 *Skeletal cell therapy support (SCTS)*

Depuis sa constitution, SCTS a bénéficié d'un soutien financier non dilutif de la Région wallonne à hauteur de 5 728 000 €. Ce soutien financier a été accordé sous forme d'AR à hauteur de 5 333 000 €, dont 4 015 000 € ont été versés à SCTS en date du 30 juin 2018 et sous forme de subventions (non remboursables) à hauteur de 395 000 €, dont tout a été versé à SCTS.

##### 6.11.2.1 Avances récupérables

Les AR sont destinées au support de programmes de développement spécifiques. Après approbation/octroi, les contrats AR comprennent trois phases : la « phase de recherche », la « phase de décision » et la « phase d'exploitation ». Au cours de la phase de recherche, SCTS reçoit de la Région wallonne des fonds basés sur des justificatifs de dépenses.

Les programmes de recherche et de développement menés par SCTS concernent trois produits propriété de la Société, à savoir, ALLOB, PREOB et JTA. Des accords de licence distincts ont été convenus à cet égard entre la Société et SCTS pour ALLOB, PREOB et JTA. Les contrats AR 6804 et 7620 concernent respectivement les accords de licence PREOB, le contrat AR 7253 se réfère directement aux accords de licence JTA<sup>®</sup>, les contrats AR 7280 et 7406 se réfèrent directement aux accords de licence ALLOB<sup>®</sup> et le contrat 7763 qui réfère directement aux accords de licence ALLOB, PREOB et JTA. La Société est partie aux deux contrats en tant que garant des obligations de SCTS sous les contrats AR respectifs.

Au terme de la « période de recherche », SCTS et Bone Therapeutics doivent dans les 6 mois décider de l'exploitation ou non des résultats du programme de recherche (« phase de décision »). La « phase d'exploitation » a une durée de 15 ans ou 25 ans. Si SCTS décide d'exploiter des résultats d'une AR, l'AR en

question devient remboursable. Les remboursements des AR à la Région wallonne se composent de deux éléments, à savoir un remboursement lié au Conseil d'administration (pourcentage du chiffre d'affaires) et un remboursement indépendant du Conseil d'administration (un forfait annuel indépendant du Conseil d'administration de la Société). À compter de l'exercice 2016, le traitement comptable des AR suit strictement les directives IFRS tel que prévu par la norme IAS 39 à la suite d'un récent avis du Comité d'Interprétation des IFRS (« IFRS IC »). Pour une description détaillée des traitements comptables respectifs, veuillez vous reporter aux notes jointes aux états financiers consolidés 15.2.3.3 « Avances récupérables – Changement de politique comptable ».

Sauf certaines exceptions, SCTS et la Société ne peuvent concéder à des tiers, sous licence ou d'aucune autre façon, aucun droit d'exploitation des résultats de recherches subsidiées, sans l'aval préalable de la Région wallonne. Un accord préalable similaire de la Région wallonne est nécessaire en cas de cession par SCTS d'un droit de propriété intellectuelle issu de recherches subsidiées, ainsi qu'en cas de cession ou de concession sous licence d'un prototype ou d'une installation. L'obtention d'un tel accord de la Région wallonne pourrait donner lieu à une révision des termes financiers applicables.

Si SCTS décide de ne pas exploiter de résultats relevant d'une AR (ou d'en cesser l'exploitation), ladite AR ne devient pas remboursable (ou cesse de l'être à partir du début de l'année civile faisant suite à cette décision) pour autant que SCTS en informe la Région wallonne et cède les droits liés au champ de recherche correspondant à la Région wallonne ou à une entité désignée par elle. Dans ce cas, SCTS peut également concéder (ou faire concéder) à la Région wallonne une licence exclusive sur le ou les brevets sous-jacents. Par ailleurs, si SCTS décidait de renoncer à ses droits sur les brevets pouvant être issus de la recherche, ces droits devraient être cédés à la Région wallonne. En outre, il est interdit à SCTS de procéder à toute recherche pour le compte d'un tiers dans le domaine de recherche concerné pendant les 72 mois qui suivent la décision de SCTS de ne pas exploiter les résultats obtenus de la recherche dans le domaine correspondant.

Les AR sont régies par la réglementation wallonne en vigueur.

Les spécificités des contrats **accordés avant 2015** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 60 % du coût budgété pour le projet (contrats n° 6804 et 7253) ;
- Certaines activités doivent se dérouler dans l'Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires s'élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d'exploitation initialement prévue dans les contrats avait une durée de 10 ans. Au cours de l'année 2015, la Région wallonne a informé la Société que la durée de l'exploitation de ces contrats était portée de 10 à 25 ans ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d'affaires s'établissent à 1,28 % et 0,10 % respectivement pour les contrats 6804 et 7253 (intérêts cumulés compris) du montant en principal de l'avance récupérable, selon l'issue réelle du projet comparée à l'issue prévue au moment de l'octroi de l'AR (supérieure ou inférieure aux prévisions) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an (à partir du premier jour du mois où est prise la décision d'octroyer l'avance récupérable) + 100 points de base) s'accumulent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d'affaires et des remboursements dépendants du chiffre d'affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à 200 % du principal payé par la Région ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus dans le cadre des contrats accordés avant 2015 seront assumés par la Région en vertu de la loi.

Les spécificités des contrats **accordés à partir de 2015** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 55 % du coût budgété pour le projet (contrats n° 7280 7406 et 7620) ;

- Certaines activités doivent se dérouler dans l’Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d’affaires s’élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d’exploitation a une durée de 15 ans pour le contrat n° 7280 et une durée de 25 ans pour les contrats n° 7406 et n°7620 ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d’affaires s’établissent à 0,082 %, 0,553 % et 0,08 % respectivement pour les contrats n° 7280, 7406 et 7620 (intérêts cumulés compris) du montant en principal de l’avance récupérable, selon l’issue réelle du projet comparée à l’issue prévue au moment de l’octroi de l’AR (supérieure ou inférieure aux prévisions) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an ou taux IBOR 1 an si supérieur et applicable à partir du premier jour du mois où est prise la décision d’octroyer l’avance récupérable + 100 points de base) s’accumulent à partir du 1er jour de la phase d’exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d’affaires et des remboursements dépendants du chiffre d’affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à **200 %** du principal payé par la Région ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus dans le cadre des contrats accordés avant 2015 seront assumés par la Région wallonne en vertu de la loi.

Les spécificités des contrats **accordés à partir de 2017** sont les suivantes :

- Le financement par la Région wallonne couvre 45 % du coût budgété pour le projet (contrats n°7763) ;
- Certaines activités doivent se dérouler dans l’Union européenne ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d’affaires s’élève à 30 % du principal payé par la Région wallonne ;
- La phase d’exploitation a une durée de 25 ans ;
- Les remboursements dépendants du chiffre d’affaires s’établissent à 0,04 % respectivement pour le contrat n° 7763 (intérêts cumulés compris) du montant en principal de l’avance récupérable, selon l’issue réelle du projet comparée à l’issue prévue au moment de l’octroi de l’AR (supérieure ou inférieure aux prévisions) ;
- Les intérêts (taux Euribor 1 an ou taux IBOR 1 an si supérieur et applicable à partir du premier jour du mois où est prise la décision d’octroyer l’avance récupérable + 100 points de base) s’accumulent à partir du 1er jour de la phase d’exploitation ;
- Le total des remboursements indépendants du chiffre d’affaires et des remboursements dépendants du chiffre d’affaires (intérêts cumulés compris) est plafonné à **200 %** du principal payé par la Région ;
- En cas de faillite, les résultats obtenus dans le cadre des contrats accordés jusqu’en 2017 seront assumés par la Région wallonne en vertu de la loi.

SCTS a passé les contrats AR suivants avec la Région :

N° de contrat	Appellation de la subvention	Budget (k€)	Phase d’exploitation	Total à rembourser (k€)	Total à rembourser au 06/2018 (k€)	Remboursement lié au CA
6804	PROFAB	735	2015-2024	221	73	1,28 %
7253	JTA PROD	748	2017-2026	224	15	0,1 %
7280	MO SELECT	353	2017-2031	106	0	0,082 %
7106	CRYOFIN	1 185	2018-2042	355	0	0,553 %
7620	EXCIP	1 589	2018-2043	477	0	0,08 %
7763	PROSTERIL	729	2020-2045	219	0	0,04 %
<b>TOTAL</b>		<b>5 333</b>		<b>1 602</b>	<b>88</b>	

Sur ces contrats d'AR, jusqu'au 30 juin 2018, 4 015 000 € ont été déjà effectivement versés. Le solde de 1 318 000 € devrait être versé avant fin 2020.

Une description succincte des subsides de SCTS est reprise au tableau ci-dessous.

Appellation de la subvention	Projets & activités concernés de la Société	Description
PROFAB	PREOB	Optimisation de la production de PREOB
JTA PROD	JTA	Optimisation de la production de JTA
MO SELECT	ALLOB	Optimisation de sélection de moelle osseuse
CRYOFIN	ALLOB	Optimisation de la cryopréservation d'ALLOB
EXCIP	PREOB	Développement d'un nouvel excipient afin d'augmenter la stabilité de PREOB
PROSTERIL	Contrôle de qualité	Fabrication de produits de thérapie cellulaire : évaluation des risques aseptiques, méthodes de détection et techniques de protection des produits

### 6.11.2.2 Subventions

SCTS a obtenu de la Région wallonne un subside pour financer 90 % du coût d'un programme de recherche à hauteur de 395 000 € (contrat n° 7120). Le subside est en principe non remboursable. En date du 30 juin 2018, la totalité du montant a été versée.

SCTS détient les droits de propriété intellectuelle issus du programme de recherche. À certaines exceptions près, la Société ne peut concéder à des tiers, sous licence, par cession ou d'aucune autre façon, le droit d'exploiter les résultats, sans l'aval préalable de la Région wallonne.

SCTS ne prévoit pas de perdre son statut de PME dans un avenir proche (à savoir dans les 3 à 4 ans à venir).

## 6.12 Propriété intellectuelle

### 6.12.1 Brevets et dépôts de brevet en propriété ou concédés sous licence à la Société

Les programmes de recherche et produits candidats de la Société font partie de plusieurs familles de brevets (brevets et dépôts de brevet) qui soit sont concédés sous licence à la Société soit lui appartiennent. Actuellement, un brevet pour le produit PREOB clé (ULB-028) a été octroyé aux États-Unis, au Japon, à Singapour et au Canada, et deux brevets ont été octroyés pour le produit clé ALLOB : (i) BONE-001a été octroyé en Europe, au Japon, au Canada, en Inde, à Hong Kong, à Singapour et en Australie et (ii) BONE-017 qui a été déposé en 2018 (PCT application).

Au total, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 10 familles de brevets :

- ULB-028 (WO 2007/093431) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant le procédé d'obtention de cette population cellulaire.
- BONE-001 (WO 2009/087213) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires et comprenant le procédé d'obtention de cette population cellulaire.
- BONE-002 (WO 2009/080749) : Utilisation thérapeutique de cellules ostéogéniques isolées dans le traitement du composant inflammatoire de rhumatismes inflammatoires (IRD).
- BONE-004 (WO 2009/135905) : Cellules souches mésenchymateuses (MSC) dérivées de la moelle osseuse qui expriment certains marqueurs de surface cellulaire et méthodes d'obtention de telles CSM.

- BONE-006 (WO 2009/135914) : Utilisation thérapeutique de cellules ostéogéniques isolées dans le traitement de maladies osseuses et de troubles associés avec l'immunodéficience ou l'immunosuppression.
- BONE-011 (WO 2014/049063) : Découverte de propriétés bénéfiques de plasma traité au solvant/détergent dans des formulations pharmaceutiques, rendant les formulations particulièrement appropriées pour une administration dans l'os ou les articulations, notamment pour le traitement de maladies musculosquelettiques.
- BPBONE-001 (WO 2009/101194) : Composition pharmaceutique intra-articulaire destinée à traiter et/ou à prévenir des maladies ostéo-articulaires aiguës ou chroniques, comme l'ostéoartrite, et des symptômes ostéo-articulaires aigus ou chroniques (notamment la douleur, la perte de mobilité et/ou de fonction).
- BPBONE-002 (WO 2009/101210) : Composition pharmaceutique destinée à traiter et/ou à prévenir des maladies ostéo-articulaires aiguës ou chroniques et des symptômes ostéo-articulaires aigus ou chroniques, particulièrement l'ostéoartrite.
- BONE-013 (WO 2016/170112) : Procédé de préservation *in vitro* de cellules comprenant le maintien des cellules souches mésenchymateuses adhérentes (MSC) ou des cellules dérivées de MSC adhérentes en suspension dans une composition comprenant au moins 20 % v/v de plasma ou de sérum humain ou un mélange de ceux-ci.
- BONE-017 (PCT / EP2018 / 076030): Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires et comprenant en outre le procédé d'obtention d'une telle population cellulaire.

La Société détient la licence mondiale exclusive ULB-028 et ULB-061.

La Société détenait 15 % de l'ULB-061, pour laquelle l'ULB était responsable de l'administration quotidienne des droits de brevet et de la valorisation économique de l'invention revendiquée (voir section 6.8.3). D'un commun accord entre l'ULB, l'ULg et la Société, la famille ULB-061 a été retirée en juillet 2017.

*Liste des brevets et dépôts de brevet.*

Référence	N° de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin de validité
ULB-028	WO 2007/093431	Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules et populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques (PREOB)	16-févr-06	JP	16-févr-27
				SG	16-févr-27
				US	30-août-28
				CA	16-févr-27
				(EP, HK)	en cours d'examen
BONE-001	WO 2009/087213	Différenciation ostéogénique de cellules souches de moelle osseuse et de cellules souches mésenchymateuses à l'aide d'une combinaison de facteurs de croissance (ALLOB)	11-janv-08	JP	9-janv-29
				SG	9-janv-29
				AU	9-janv-29
				AU-DIV	9-janv-29
				EP	9-janv-29
				CA	9-janv-29
				IN	9-janv-29
HK	9-janv-29				

				(CN, KR-DIV, US)	en cours d'examen
<b>BONE-002</b>	WO 2009/080749	Cellules ostéogéniques humaines dans le traitement de rhumatismes inflammatoires (PREOB & ALLOB)	21-déc-07	AU	19 — déc-28
				EP	19-déc-28
				HK	19-déc-28
				JP	19-déc-28
				SG	19-déc-28
				CA	19-déc-28
				KR	19-déc-28
(US)	en cours d'examen				
<b>BONE-004</b>	WO 2009/135905	Cellules souches mésenchymateuses et cellules ostéogéniques (PREOB & ALLOB)	7-mai-08	SG	7-mai-29
				AU	7-mai-29
				US	13-févr-30
				JP	7-mai-2029
				(CA, EP, HK, IN, US-DIV2)	en cours d'examen
<b>BONE-006</b>	WO 2009/135914	Cellules ostéogéniques humaines dans le traitement de maladies osseuses et de troubles associés avec l'immunodéficience ou l'immunosuppression. (PREOB)	7-mai-08	SG	7-mai-29
				AU	7-mai-29
				EP	7-mai-29
				HK	7-mai-29
				KR	7-mai-29
(JP-DIV2)	en cours d'examen				
<b>BONE-011</b>	WO 2014/049063	Formulations impliquant du plasma traité au solvant/détergent (plasma S/D) et leurs utilisations (JTA)	26-sept-13	EP	26-sept-33
				SG	26-sept-33
<b>BPBONE-001</b>	WO 2009/101194	Composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la prévention de maladies ostéo-articulaires (JTA)	13-févr-09	KR	en cours d'examen
				(AU, CA, CN, HK, IL, IN, JP-DIV, US)	
				EP	13-févr-29
				CN	13-févr-29
				HK	13-févr-29
				SG	13-févr-29
					13-févr-29
				AU	13-févr-29
				KR	13-févr-29
				KR-DIV	13-févr-29
				CA	13-févr-29
US	13-févr-29				
US-DIV	13-févr-29				
IN					
IL	13-févr-29				
	13-févr-29				
(BZ)	en cours d'examen				
<b>BPBONE-002</b>	WO 2009/101210	Composition pharmaceutique destinée au traitement et/ou à la prévention de maladies ostéo-articulaires (JTA)	16-févr-09	SG	16-févr-29
				AU	16-févr-29
				JP	16-févr-29
				US	16-févr-29

				IL	16-févr-29
				IN	16-févr-29
				CA	16-févr-29
				(BZ, CA, EP, US-DIV)	en cours d'examen
<b>BONE-013</b>	WO 2016/170112	Préservation <i>in vitro</i> de cellules thérapeutiques (PREOB & ALLOB)	23-avr-15	AU (EP, US, JP, BR, CA, CN, HK, IL, IN, KR, SG)	23 avril 2036 en cours d'examen
<b>BONE-017</b>	PCT/EP2018/076030	Méthode de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (ALLOB)	20-oct-2017	PCT application	en cours d'examen

*Aperçu de la propriété des brevets et des contrats liés :*

Référence	Produit (Stade clinique)	Propriétaire(s)	Contrat(s)
ULB-028	PREOB (Phase III)	Université libre de Bruxelles (ULB)	Licence mondiale exclusive de Bone Therapeutics Sous-licence à SCTS pour la fabrication avec une licence de rétrocession exclusive mondiale de la Société
BONE-001	ALLOB (Phase II)	Bone Therapeutics SA	La Société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour des applications non osseuses spécifiques
BONE-002	PREOB (Phase III) & ALLOB (Phase II)	Bone Therapeutics SA	La Société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour des applications non osseuses spécifiques
BONE-004	PREOB (Phase III) & ALLOB (Phase II)	Bone Therapeutics SA	
BONE-006	PREOB (Phase III)	Bone Therapeutics SA	
BONE-011	JTA (Phase II) JTA Next /Préclinique	Bone Therapeutics SA (50 %) Enrico Bastianelli SPRL (50%)	Les copropriétaires ont convenu qu'Enrico Bastianelli SPRL avait le droit exclusif mondial sur une sélection de maladies et d'applications communes Sous-licences gratuites de SCTS* pour la fabrication avec une licence de rétrocession exclusive mondiale pour la Société
BPBONE-001	JTA (Phase II) JTA Next /Préclinique	Bone Therapeutics SA	Détenu auparavant par Enrico Bastianelli SPRL — cédé à la Société sous réserve du paiement par la Société de redevances quand appliqué dans le domaine des maladies et applications articulaires. Une licence mondiale exclusive a été accordée à Glob-Co SPRL sur lorsqu'elle est appliquée dans le domaine d'une sélection de maladies et d'applications communes. Sous-licences gratuites de SCTS* pour la fabrication avec une licence de rétrocession exclusive mondiale pour la Société
BPBONE-002	JTA (Phase II) JTA Next /Préclinique	Bone Therapeutics SA	Détenu auparavant par Enrico Bastianelli SPRL — cédé à la Société sous réserve du paiement par la Société de redevances quand appliqué dans le domaine des maladies et applications articulaires Une licence mondiale exclusive a été accordée à Glob-Co SPRL sur lorsqu'elle est appliquée dans le domaine d'une sélection de maladies et d'applications communes. Sous-licence gratuite à SCTS* pour la fabrication avec une licence de rétrocession exclusive mondiale pour la Société
BONE-013	Excipient pour les produits cellulaires tels que PREOB (Phase III) & ALLOB (Phase II)	Bone Therapeutics SA	La Société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour des applications non-osseuses spécifiques

Référence	Produit (Stade clinique)	Propriétaire(s)	Contrat(s)
BONE-017	ALLOB (Phase II)	Bone Therapeutics SA	La Société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour des applications non-osseuses spécifiques

\* SCTS est une filiale de la Société (qui détient 49.9 % du capital social de SCTS).

### 6.12.2 Marques et modèles

À la date du présent Document d'enregistrement, la Société est titulaire de marques pour ses produits PREOB, ALLOB, MXB et JTA. L'enregistrement international de PREOB en classe 5 (marchandises) et classe 42 (services) a été obtenu en avril 2012 dans le Benelux, l'UE, les États-Unis, le Canada et le Japon. ALLOB a été enregistré internationalement en classe 5 et classe 42 en février 2012 dans le Benelux, l'UE, les États-Unis, le Japon, le Canada et la Corée du Sud. L'enregistrement international de MXB dans les classes 5 et 42 a été obtenu en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Australie, au Canada et à Hong Kong et est actuellement en cours pour Israël. L'homologation internationale de JTA en classe 5 et classe 42 a été obtenue en septembre 2015 dans l'UE, les États-Unis, le Japon, la Corée du Sud, la Chine, l'Australie, le Canada et Hong Kong, et est actuellement en cours en Israël.

### 6.12.3 Désignation de médicament orphelin

La désignation de médicament orphelin (« **ODD** ») accorde un statut spécial à un médicament mis au point pour traiter des maladies ou des troubles rares. Par l'obtention de la désignation de médicament orphelin, la Société bénéficie de mesures d'incitation, y compris l'assistance réglementaire et l'exclusivité commerciale (10 ans en Europe et 7 ans aux États-Unis) lorsque la mise sur le marché du médicament est approuvée. Par le biais du régime ODD, la Société bénéficie de réductions importantes des redevances (90 % ou plus) relatives à l'élaboration du protocole et de conseils scientifiques et de la procédure d'enregistrement du produit en Europe comme aux États-Unis. La Société a obtenu l'ODD pour PREOB et ALLOB pour le traitement d'ostéonécrose (non traumatique). PREOB a obtenu l'ODD pour l'ostéonécrose de l'EMA en octobre 2007 et de la FDA en mars 2008. ALLOB a obtenu l'ODD pour l'ostéonécrose de l'EMA en juillet 2013 et de la FDA en janvier 2014. De plus, la Société a annoncé qu'elle s'était vu octroyer l'ODD pour ALLOB pour le traitement d'ostéogénèse imparfaite de l'EMA et de la FDA.

## 6.13 Fabrication

Grâce à son processus de fabrication, la Société souhaite atteindre les objectifs suivants :

- assurer une capacité de production adéquate à tous les stades du développement de la Société
- optimiser en continu les processus afin de réduire les coûts et d'accroître la capacité de l'infrastructure disponible
- protéger le savoir-faire par la production en interne et par la gestion stricte des relations avec les sous-traitants potentiels produisant pour d'autres territoires.

Les produits fabriqués par la Société se caractérisent comme suit :

- ALLOB est un produit cellulaire à base respectivement de cellules ostéogéniques autologues ou allogéniques humaines viables dérivées de cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse cultivées *ex vivo*. Ils ne sont pas génétiquement modifiés ni combinés
- Le produit est un produit médical qui ont été développé dans le respect de la législation européenne et classé comme produits issus de l'ingénierie tissulaire dans le cadre réglementaire européen concernant les thérapies innovantes en Europe (Règlement 1394/2007). En vertu du règlement 1394/2007, un produit issu de l'ingénierie tissulaire désigne un produit qui contient des cellules issues de l'ingénierie (des cellules qui ont fait l'objet de manipulations substantielles ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que le donneur) et qui est administré aux êtres humains en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain

- aux États-Unis, ALLOB tombera sous le coup du règlement concernant les demandes de licence pour produit biologique (BLA)
- au Japon, ALLOB relèvera de la nouvelle réglementation sur la médecine régénérative. Cette nouvelle loi crée des opportunités pour un accès accéléré sous condition au marché pour des produits de thérapie cellulaire basés sur des résultats d'essais cliniques de Phase II.

Le processus de fabrication des produits de la Société est le suivant :

- On distingue deux étapes dans le processus de fabrication d'ALLOB :
  - la collecte/approvisionnement de la moelle osseuse humaine (matière de départ) de donneurs sains;
  - la fabrication d'ALLOB dans des infrastructures accréditées dédiées.
- ALLOB est fabriqué dans des infrastructures certifiées<sup>28</sup>
- le don de moelle osseuse est effectué conformément à la législation régionale spécifique régissant la collecte de cellules et de tissus. La moelle osseuse est prélevée par un médecin formé et qualifié sur des donneurs volontaires adultes, sains et vivants (ALLOB). La moelle osseuse est recueillie dans le respect du règlement européen n° 2004/23/CE et est fondée sur des critères et des méthodes spécifiques pour tests ou examens (qui sont susceptibles d'être modifiés en cas d'adoption d'une nouvelle législation). Les critères de sélection des patients et des donneurs comprennent des facteurs pertinents qui peuvent aider à identifier et à exclure les personnes dont les dons pourraient présenter un risque pour la santé des destinataires ou pour eux-mêmes. La traçabilité du matériel biologique humain est assurée depuis l'approvisionnement de la moelle osseuse jusqu'à l'administration d'ALLOB. Les critères d'admissibilité pour la sélection des donneurs sont fondés (i) sur la sérologie, (ii) sur les antécédents médicaux et l'anamnèse et (iii) sur l'examen physique/clinique. Après l'obtention du consentement éclairé par écrit, la moelle osseuse est prélevée de manière aseptique et sous anesthésie locale de la crête iliaque postérieure. La moelle osseuse est recueillie dans une poche stérile (poche de sang) et envoyée sous des conditions contrôlées vers les installations de fabrication<sup>29</sup> ;
- le procédé de fabrication d'ALLOB consiste en la culture *ex vivo* de cellules stromatolithiques mésenchymateuses dérivées de moelle osseuse humaine en vue de générer des cellules ostéogéniques humaines. Les procédés de fabrication d'ALLOB ont été mis au point afin de minimiser le nombre de manipulations des cellules et de limiter le nombre de réactifs qui entrent en contact avec les cellules. ALLOB sont fabriqués par des opérateurs formés conformément à des procédés de fabrication standardisés et validés. Le procédé comprend 3 étapes clés (i) préparation de la moelle osseuse et du milieu de culture, (ii) culture *ex vivo* dans un milieu de culture propriétaire spécifique et (iii) récupération des cellules et conditionnement sous forme de médicament. À la fin de la fabrication, les cellules ALLOB sont recueillies, contrôlées et remises en suspension dans des excipients ;
- ALLOB est fournis dans une seringue prête à l'emploi, à usage unique, prérempli. Ils peuvent être fournis en plusieurs dosages en fonction de l'indication et de la taille du défaut osseux à traiter. Ils sont conditionnés pour être envoyés dans des conditions contrôlées vers les hôpitaux en vue de l'administration.

Installations et capacité :

- La Société a produit dans ses installations existantes dans le bâtiment Galactic Innovation Campus (CPG) à Bruxelles, qui comptent deux lignes de production (PREOB et ALLOB) qui sont toutes deux

<sup>28</sup> Le 23 janvier 2012, la Société a reçu de l'AFMPS l'autorisation BPF pour ses infrastructures actuelles au Galactic Innovation Campus (GIC) à Bruxelles. L'autorisation a été renouvelée après une inspection en date des 26 et 27 janvier 2014. La société a reçu l'autorisation sous le numéro 1698 IMP pour la fabrication, le contrôle de qualité et la distribution intra-UE pour ALLOB et PREOB.

<sup>29</sup> Pour son produit PREOB, la Société est titulaire d'une licence en tant que banque de tissus/établissement de production pour des matériaux dérivés de tissus autologues humains qui a été octroyée par l'AFMPS le 18 juillet 2011. La licence a été renouvelée après inspection le 22 mai 2014 (formulaire de validité du 1<sup>er</sup> juillet 2014 au 30 juin 2018). Pour son produit ALLOB, la Société est titulaire d'une licence en tant que banque de tissus/structure intermédiaire pour les matériaux dérivés de tissus humains allogéniques qui a été octroyée par l'AFMPS le 19 février 2013 (validité du 1<sup>er</sup> mars 2013 au 28 février 2017, le renouvellement est en cours d'évaluation).

approuvées BPF. La capacité disponible répond aux exigences relatives aux développements précliniques et cliniques actuels ;

- les activités de production de la Société ont été transférées vers les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (sud de Bruxelles) dans le cours de l'année 2018. L'installation a été inspectée par l'inspection de l'Agence Fédérale Belge des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Le certificat BPF a été délivré par l'AFMPS le 19 décembre 2017 et l'autorisation de fabriquer les produits médicaux de recherche PREOB selon le processus BPF le 19 janvier 2018. L'enregistrement du site de Gosselies en tant qu'établissement de production de Matériel Corporel Humain, selon l'arrêté royal du 28 septembre 2009 a été introduit avec la division du sang et du matériel corporel de l'AFMPS. Le site de Gosselies a été inspecté avec succès le 22 mars 2018.
- la Société a poursuivi ses activités de production jusqu'au deuxième trimestre 2018 au sein du Galactic Innovation Campus (GIC) d'Anderlecht (Bruxelles). La Société avait un espace dédié total de 800 m<sup>2</sup> pour la production et les activités annexes au sein de ce campus. Dans ses installations d'Anderlecht, deux unités de production accueillent deux lignes de production agréées BPF pour ses produits PREOB<sup>®</sup> et ALLOB<sup>®</sup>. La capacité disponible répondait aux exigences des programmes cliniques et précliniques en cours. Au début du deuxième trimestre 2018, les activités de production ont été progressivement transférées vers les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles).
- Avec la finalisation des essais cliniques Phase IIa dans les études de fractures avec retard de consolidation et de fusion vertébrale, la fabrication de l'ALLOB a été arrêtée au début de 2018. De plus, sur l'avis du Data Safety Monitoring Board concernant l'analyse intermédiaire de l'étude de Phase III avec PREOB sur l'ostéonécrose, la société a décidé d'arrêter l'étude et de procéder à l'analyse des résultats. En conséquence, la production de matériel destiné à l'approvisionnement clinique a été interrompue. Au lieu de cela, l'équipe de fabrication a progressivement été impliquée dans le développement de la nouvelle plate-forme de production ALLOB, notamment une culture à grande échelle, le remplissage de flacons d'Aseptic Technologies et la cryoconservation finale. Ces améliorations de fabrication seront validées en 2019 et utilisées pour la fourniture de l'essai clinique de Phase IIB avec ALLOB dans les fractures avec retard de consolidation.
- À long terme, la production du produit allogénique ALLOB (produit fabriqué à partir de moelle osseuse provenant de donneurs indépendants) devrait être basée dans une usine de fabrication centrale à Gosselies.

#### **6.14 Technologie de l'information**

La Société utilise des plateformes commerciales adéquates pour soutenir ses opérations, comme une plateforme ERP à des fins de financement et de production.

La Société a mis en place en 2017 :

- une normalisation de toutes les stations utilisateur (130 stations) sous Windows 10 dans un domaine commun pour remplacer les stations indépendantes sous Windows 7
- une migration de ses accès WAN chez un nouvel opérateur, les sécurisant et quintuplant sa bande passante.

La Société a considérablement réduit sa dépendance à l'égard de tiers et peut maintenant compter sur une plateforme beaucoup plus fiable pour soutenir ses opérations. D'autres investissements à cet égard sont prévus pour 2018. La Société a également commencé à se conformer au RGPD.

## **6.15 Assurance**

La Société a contracté des assurances destinées à couvrir les risques inhérents à l'exploitation normale de même que les activités d'exploitation spécifiques. Dans l'ensemble, la Société veille à mettre en place toute la couverture légalement requise et au besoin, des polices d'assurance complémentaires ont été contractées pour assurer la continuité de l'entreprise ou pour veiller à ne pas mettre la Société à risque en raison de la sauvegarde de tiers contre des dommages qui se sont produits à travers ses activités ou de leur remboursement. La Société évalue en continu le champ d'application de la couverture et le coût des assurances par rapport au risque potentiel de dommages.

La Société est assurée contre les accidents du travail, pour elle-même ainsi que pour SCTS, comme le stipule la loi. En outre, la Société a contracté une assurance complémentaire afin d'être couverte pour un montant dépassant les minima juridiques. La Société a aussi contracté une assurance en responsabilité civile professionnelle et en responsabilité civile standard.

Tous les essais cliniques en cours sont couverts par des polices d'assurance en conformité avec les réglementations en vigueur dans tous les pays où ces essais se déroulent.

Les biens appartenant à la Société (par l'intermédiaire sa filiale SCTS) sont assurés contre l'incendie et le vol et chaque société a une assurance contre l'incendie et le vol de contenu. La Société a aussi souscrit une assurance D&O pour tous ses administrateurs.

## 7 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

### 7.1 Organigramme

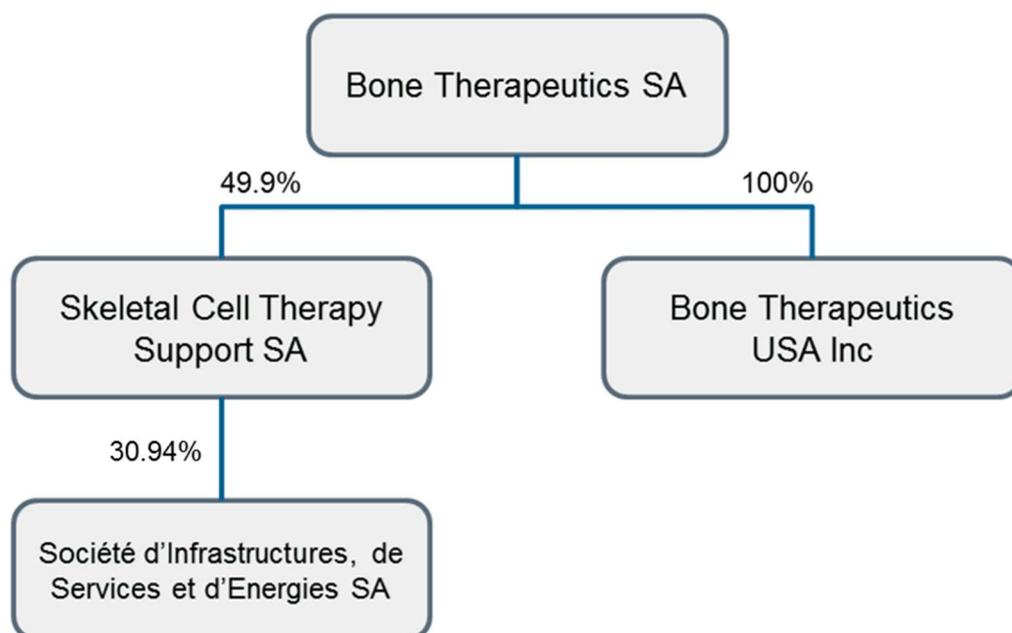
À la date du Document d'enregistrement, les sociétés affiliées de la Société sont les suivantes :

#### Belgique

- Skeletal Cell Therapy Support SA (« SCTS »), créée le 5 décembre 2011.
- Société d'Infrastructure, de Services et d'Énergies SA (« SISE »), créée le 12 décembre 2011.

#### États-Unis

- Bone Therapeutics USA Inc., créée le 26 mars 2015.



### 7.2 Participations

La Société détient 49,9 % des actions émises par Skeletal Cell Therapy Support, une société anonyme dont le siège social est situé Rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies, Belgique, et inscrite au registre des personnes morales de Charleroi sous le numéro d'entreprise 0841.570.812.

Le reste des actions de SCTS est détenu, directement ou indirectement, par certains organismes d'investissement régionaux, dont Sofipôle SA (23,48 %) et Sambrinvest SA (12,72 %) et sept autres investisseurs privés.

Jusqu'au 31 décembre 2019, la Société a le droit d'acquérir les actions détenues par les autres actionnaires de SCTS pour un prix générant un taux de rendement interne de 8 % pour ces actionnaires, en tenant compte des dividendes nets perçus (option d'achat). Au 1er janvier 2020, les autres actionnaires auront le droit de vendre à la Société leurs actions dans SCTS à la valeur des fonds propres avec un minimum de 90 % du prix de souscription (option de vente).

SCTS est intégrée dans la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire (« PWTC ») comprenant trois sociétés de services :

- SCTS ;
- Hepatic Cell Therapy Support (« HCTS »), une société anonyme dont le siège social est situé Rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies, Belgique, et inscrite au registre des personnes morales de Charleroi sous le numéro d'entreprise 0841.727.891 ; et
- Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies, une société anonyme dont le siège social est situé Rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies, Belgique, et inscrite au registre des personnes morales de Charleroi sous le numéro d'entreprise 0841.727.101.

SCTS détient 30,94 % des actions émises par SISE. Le reste des parts de SISE est détenu par HCTS, Sofipôle SA et Sambrinvest SA.

La Société détient la totalité des actions émises par Bone Therapeutics USA Inc., une société dont le siège social se situe au Milk Street, Suite 1055, 02108 MA Boston sous le numéro d'identification 001166538 (« BT USA »).

## **8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS**

### **8.1 Environnement et santé & sécurité**

La Société se conforme à tous les égards aux règles relatives à la protection de la santé et de la sécurité de ses employés. Ces règles prévoient des mesures qui visent en particulier l'élimination des facteurs de risque et des accidents au travail. La Société vise à assurer la sécurité et la santé des employés dans tous les aspects liés au travail, y compris quand elle fait appel à des personnes ou des services externes à la société, en implémentant des moyens et des mesures de protection des employés. Ces moyens et mesures comprennent des séances d'information et de formation pour les employés, en particulier sur la façon d'éviter les risques ou de gérer les risques qui ne peuvent pas être évités, en donnant des instructions appropriées aux employés, en promouvant des mesures de protection collective et en adaptant les conditions de travail, l'équipement et les méthodes de travail.

Les activités liées aux premiers secours, à la lutte contre l'incendie et à l'évacuation des employés sont coordonnées avec les co-occupants du bâtiment au Campus Galactic Innovation (CPG) à Bruxelles, avec les co-occupants du bâtiment I-Tech Incubator Campus au BioPark de Gosselies et avec les co-occupants du bâtiment de la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire (PWTC) du BioPark à Gosselies. La Société assure la formation de certains employés en matière de premiers secours.

La Société a mis en place un service pour la protection et la prévention dans ses locaux, dont le suivi de la santé des employés. Ce service est assuré par un prestataire indépendant de services de santé. Les employés scientifiques font l'objet d'un bilan de santé une fois par an.

Chaque employé(e) est tenu(e) de prendre soin de sa sécurité et santé, ainsi que de la sécurité et de la santé des personnes potentiellement touchées par ses agissements ou omissions au travail. Conformément à la formation et aux instructions données, les employés sont tenus d'utiliser de manière appropriée l'équipement, les outils et les matériaux liés à leur activité et sont tenus d'utiliser de manière appropriée l'équipement de protection individuelle. Il leur est interdit de désactiver, de changer arbitrairement ou d'enlever des dispositifs de sécurité et ils sont tenus de signaler immédiatement toute situation de travail posant une menace grave et immédiate.

De même, la Société se conforme à tous égards aux dispositions et réglementations environnementales en matière de déchets, de gestion des déchets et de risque biologique. Par exemple, les déchets biologiques sont stérilisés, conditionnés et manutentionnés de manière appropriée en vue de leur destruction par des sociétés externes spécialisées.

La Société est titulaire d'un permis unique et d'un permis environnemental (inclus de Classe 2) délivré par l'IBGE (Institut bruxellois pour la gestion de l'environnement, le ministère de l'Environnement de la Région de Bruxelles) pour l'exploitation des laboratoires dans le bâtiment du Campus Galactic Innovation (CPG) à Bruxelles. Elle est également titulaire d'un permis unique délivré par le SPW-DGO3 (Service public de Wallonie : direction générale opérationnelle agriculture, ressources naturelles et environnement) pour l'exploitation des laboratoires de la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire (PWTC).

### **8.2 Propriétés et équipement**

À la fin du mois d'avril 2015, la Société a déménagé une large partie de ses activités opérationnelles dans le BioPark situé 6041 Gosselies (sud de Bruxelles), 37 rue Auguste Piccard (qui est également l'adresse de son siège social). Ces nouvelles installations sont la propriété de la SA SCTS. La superficie totale de la nouvelle infrastructure s'élève à environ 3000 m<sup>2</sup>. Près de 1700 m<sup>2</sup> sont réservés à l'administration et la R&D, dont une animalerie, et 1300 m<sup>2</sup> sont prévus pour les activités de production. La Société a poursuivi ses activités de production jusqu'au deuxième trimestre 2018 au sein du Galactic Innovation Campus (GIC) d'Anderlecht (Bruxelles). Ensuite, les activités de production ont été progressivement transférées vers les nouvelles installations du BioPark de Gosselies. En 2018, les validations nécessaires pour assurer la production d'ALLOB pour les prochains essais cliniques du second semestre 2018 seront réalisées. En outre, la Société loue environ 350 m<sup>2</sup> de bureaux supplémentaires à côté de ses installations de Gosselies au Campus I-Tec Incubator pour accueillir son département clinique.

L'installation de Gosselies s'inscrit dans le cadre d'un projet plus vaste baptisé PWTC ou « Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire » par lequel deux entreprises de thérapie cellulaire<sup>30</sup> se sont alliées pour construire ensemble des infrastructures sur le parc industriel « Aéroport » à Gosselies. Elles feront ainsi appel au maximum à des services partagés fournis par une troisième entité, SISE (*Société d'Infrastructures, de Services et d'Energies*) SA, afin d'établir leur projet industriel tout en gardant le contrôle intégral de leurs processus de production et de leur savoir-faire en disposant de leur propre infrastructure, physiquement séparée. Le projet permet aux deux entreprises d'élargir considérablement leur capacité de production à l'avenir.

Outre un prestataire de services, SISE SA est également propriétaire du terrain sur lequel l'infrastructure de SCTS SA est construite. Un contrat de leasing à long terme (99 années) entrant en vigueur au 12 juin 2013 a été conclu entre SISE SA et SCTS SA.

La nouvelle infrastructure en cours de construction ainsi que le droit de leasing à long terme du terrain de 99 ans sont repris en tant qu'immobilisations corporelles dans les états financiers consolidés de la Société.

### 8.3 Investissements

Liste des principaux investissements de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2015, le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017 :

(en milliers €)	2017	2016	2015	Avant 2015	Total
	Nouveau	Nouveau	Nouveau	Nouveau	
Bâtiment	310	573	2 812	5 005	8 700
Équipement de laboratoire	86	184	91	1 854	2 215
Terrain	0	0	0	233	233
Autres	7	35	43	183	268
Immobilisations incorporelles	9	29	52	121	211

Pour plus de détails, veuillez vous référer à la section 5.3 « Investissement ».

<sup>30</sup> Bone Therapeutics SA par l'intermédiaire de SCTS SA et Promethera SA par l'intermédiaire de sa filiale HCTS (Hepathic Cell Therapy Support) SA.

## 9 TRÉSORERIE ET CAPITAUX

### 9.1 État consolidé IFRS de la variation des capitaux propres

À fin juin 2018, le capital de la Société s'élève à 16,34 M€, représenté par 7 632 350 actions ordinaires sans valeur nominale. La prime d'émission consolidée s'élève à 48,87 M€ de laquelle les coûts liés à l'augmentation de capital sont déduits du produit de l'augmentation de capital. La réconciliation à un niveau consolidé est détaillée dans le tableau ci-dessous :

<i>(en milliers €)</i>	Attribuable aux propriétaires de la Société			Total capitaux propres attribuables aux propriétaires de la Société	Participations ne donnant pas le contrôle	TOTAL CAPITAUX PROPRES
	Capital social	Prime d'émission	Résultats reportés			
<b>Balance au 1<sup>er</sup> janvier 2016</b>	<b>20 708</b>	<b>42 670</b>	<b>(35 232)</b>	<b>28 147</b>	<b>0</b>	<b>28 146</b>
Résultat global de l'exercice	0	0	(12 989)	(12 989)	(32)	(13 021)
Émission d'actions	0	0	0	0	0	0
Frais d'émission d'actions	0	0	0	0	0	0
Paielements en actions	0	0	123	123	0	123
Variation des participations ne donnant pas le contrôle	0	0	(32)	(32)	32	0
Autres	0	0	23	23	0	23
<b>Balance au 31 décembre 2016</b>	<b>20 708</b>	<b>42 670</b>	<b>(48 108)</b>	<b>15 270</b>	<b>0</b>	<b>15 270</b>
Résultat global de l'exercice	0	0	(12 752)	(12 752)	(18)	(12 769)
Émission d'actions	0	0	0	0	0	0
Incorporation des pertes au capital social	(6 046)	0	6 046	0	0	0
Frais d'émission d'actions	0	(5)	0	(5)	0	(5)
Affectation à la réserve légale	0	0	3	3	0	3
Paielements en actions	0	0	(89)	(89)	0	(89)
Variation des participations ne donnant pas le contrôle	0	0	(18)	(18)	(18)	0
Autres	0	0	(27)	(27)	0	(27)
<b>Balance au 31 décembre 2017</b>	<b>14 662</b>	<b>42 665</b>	<b>(54 944)</b>	<b>2 383</b>	<b>0</b>	<b>2 383</b>
Impact du restatement en IFRS 15	0	0	1 501	1 501	0	1 501
<b>Balance au 1<sup>er</sup> janvier 2018</b>	<b>14 662</b>	<b>42 665</b>	<b>(53 443)</b>	<b>3 884</b>	<b>0</b>	<b>3 884</b>
Résultat global de l'exercice	0	0	(8 452)	(8 452)	(2)	(8 454)
Émission d'actions	1 676	6 205	0	7 881	0	7 881
Réserve spécifique pour les obligations convertibles	0	0	685	685	0	685
Affectation à la réserve légale	0	0	5	5	0	5
Paielements en actions	0	0	26	26	0	26
Variation des participations ne donnant pas le contrôle	0	0	(2)	(2)	2	0
Autres	0	0	(3)	(3)	0	(3)
<b>Balance au 31 décembre 2017</b>	<b>16 338</b>	<b>48 870</b>	<b>(61 184)</b>	<b>4 023</b>	<b>0</b>	<b>4 023</b>

### 9.2 Titres émis par la Société

A la date du Document d'enregistrement, le capital de la Société s'élève à 12 531 511,76 € représenté par 8 310 546 actions ordinaires sans mention de valeur nominale.

La Société a émis 524 760 warrants donnant le droit de souscrire un nombre égal d'actions. Le nombre de warrants exerçables s'élève à 167 300.

### 9.3 Aperçu du financement

Jusqu'au 30 juin 2018, la Société est parvenue à financer ses opérations dans le cadre d'une perspective à long terme via les outils de financement suivants :

- 74,50 M€ par le produit net des investissements privés en actions dans la Société;
- 1,28 M€ par le placement de trésoreries par le biais de la participation minoritaire de tierces parties dans sa filiale SCTS SA ;
- 31,28 M€ de financement non dilutif, essentiellement sous la forme d'avances récupérables accordées par la Région wallonne et dans une moindre mesure par des subventions régulières. Au total, 25,28 M€ ont été accordés à la Société et 5,73 M€ à SCTS ;
- 3,25 M€ au titre de crédit d'investissement à long terme fournis par la SA/NV BNP Paribas Fortis et la SA/NV ING Belgique (chacune pour la moitié du montant) pour la construction du bâtiment SCTS dans le BioPark de Gosselies (Sud de Bruxelles) ;
- 2,62 M€ par des prêts accordés par des parties liées (véhicules régionaux d'investissement) qui ont été comptabilisés comme passif à court terme et à long terme ;
- 2,53 M€ via une subvention d'investissement accordée par la Région wallonne pour le bâtiment SCTS.

## 10 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

Le succès de la Société et sa capacité de rivaliser avec la concurrence dépend en grande partie sur sa capacité à protéger sa technologie de la propriété et de l'information et de fonctionner sans enfreindre les droits de propriété intellectuelle de tiers.

### 10.1 Propriété intellectuelle

Les programmes de recherche et produits candidats de la Société font partie de plusieurs familles de brevets (brevets et dépôts de brevet) qui soit sont concédés sous licence à la Société soit lui appartiennent. Actuellement, un brevet pour le produit PREOB clé (ULB-028) a été octroyé aux États-Unis, au Japon, à Singapour et au Canada, et deux brevets ont été octroyés pour le produit clé ALLOB : (i) BONE-001a été octroyé en Europe, au Japon, au Canada, en Inde, à Hong Kong, à Singapour et en Australie et (ii) BONE-017 qui a été déposé en 2018 (PCT application).

Au total, le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend 10 familles de brevets y compris la licence exclusive de l'Université libre de Bruxelles pour le brevet ULB-028. Pour plus de détails, veuillez vous référer à la section 6.12.

### 10.2 Frais de recherche et de développement, des brevets et des licences

La Société a enregistré dans ses comptes des frais de recherche et de développement sur plusieurs années.

Les dépenses de R&D sont détaillées comme suit :

(en milliers €)	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
<b>Frais de laboratoire et autres charges d'exploitation</b>	6 093	6 405	6 462
<b>Frais de personnel</b>	6 173	6 472	5 770
<b>Amortissements et réductions de valeur</b>	444	453	326
<b>Frais de brevets et de licences</b>	412	318	352
<b>Total</b>	<b>13 122</b>	<b>13 649</b>	<b>12 910</b>

## 11 THÉRAPIE CELLULAIRE : TENDANCE DU MARCHÉ

### 11.1 La thérapie cellulaire

La médecine régénérative est un domaine à croissance rapide, la thérapie cellulaire représentant la branche la plus avancée de ce domaine. Ce domaine se caractérise, depuis plusieurs années, par une recherche académique intense. Récemment, les premiers programmes universitaires se sont rapprochés de l'industrie : le nombre important de Phases I/II d'étude clinique comparé aux phases plus avancées d'études en cours marque le début d'une transition de la recherche préclinique vers la recherche clinique. Selon le Document d'enregistrement 2017 de l'Alliance pour la Médecine Régénérative (Alliance for Regenerative Medicine)<sup>31</sup>, il existe plus de 854 entreprises dans le monde spécialisées dans la médecine régénérative avec 946 études cliniques en cours à fin 2017. Dans le domaine des traitements à base de cellules souches, 14 produits ont été approuvés par la FDA (comparé à 9 en 2014, 7 en 2012 et 5 dans les 3 années précédentes) et 10 produits ont été approuvés par l'EMA. On estime que le taux de croissance cumulé du marché mondial de la thérapie de cellules souches atteindra les 20 % entre 2018 et 2024<sup>32</sup>.

L'intérêt pour la médecine régénérative et la thérapie cellulaire continue et se reflète dans le montant investi dans les entreprises dans ce secteur. En 2017, un montant total de 7,5 milliards de dollars a été investi dans le secteur (IPO, VC/PE, financements de suivis, partenariats d'entreprises, sans tenir compte des M&A) avec d'importants investissements comparables à ceux de 2015 pour un montant de 9 milliards de dollars, soit une augmentation de 75% par rapport à 2016<sup>33</sup>.

Plusieurs facteurs stimulent la croissance du marché mondial de la thérapie des cellules souches : la multiplication des financements de nombreux gouvernements et organisations privées, l'accent mis sur la recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire par le secteur en croissance et la sensibilisation croissante à l'échelle mondiale autour de la thérapie de cellules souches.

Le renforcement de l'orientation et du support législatifs pour les maladies ciblées par la médecine régénérative alimente également le développement industriel, en faisant apparaître une voie réglementaire claire en vue de la commercialisation de produits sur le marché et en incitant les développements cliniques. Au Japon, par exemple, une nouvelle législation permettant un agrément conditionnel de mise sur le marché au terme d'études cliniques de Phase II a été adoptée en vue d'accélérer le développement des nouvelles thérapies de médecine régénérative susceptibles de satisfaire d'importants besoins médicaux non satisfaits. L'introduction de dispositions réglementaires telles que le Règlement (CE) 1394/2007 définissant les produits issus de l'ingénierie des tissus, démontre l'importance croissante du domaine de la médecine régénérative.

Malgré l'intérêt soutenu des milieux universitaires, des organismes de réglementation et de l'industrie pour la médecine régénérative, ainsi que le nombre croissant de produits régénératifs approuvés et commercialisés, le développement de thérapies à base de cellules reste une entreprise incertaine. Ce processus est soumis à des risques tels que des problèmes imprévus liés au développement du produit, une efficacité insuffisante du produit, des effets secondaires indésirables, ainsi que des risques de conformité réglementaire et de financement, entre autres.

### 11.2 Orthopédie

Le traitement des défauts osseux et des maladies osseuses implique depuis longtemps le recours aux greffes osseuses et aux prothèses. Ces traitements ont peu évolué au cours des dernières années et nécessitent des chirurgies hautement invasives, notamment une chirurgie de prélèvement secondaire très douloureuse pour une greffe osseuse autologue avec un risque de complications important. Au cours de ces dix dernières années,

<sup>31</sup> ARM Quarterly data report (Q3 2016)

<sup>32</sup> Zion Market Research: *Stem Cell Therapy Market by Type (Allogenic SCs and Autologous SCs) by Therapeutic Application (Musculoskeletal Disorders, Wounds & Injuries, Cardiovascular Diseases, Gastrointestinal Diseases, Immune System Diseases, and Others), by Cell Source (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal SCs, Bone Marrow-Derived Mesenchymal SCs, Embryonic SCs, and Other Sources), and by End User (Hospitals and ASCs): Global Industry Perspective, Comprehensive Analysis and Forecast, 2017 – 2024*

<sup>33</sup> ARM Quarterly data report (Q3 2016)

L'apparition de l'ingénierie tissulaire a généré un intérêt considérable pour exploiter le potentiel de la thérapie cellulaire dans le domaine orthopédique. Par conséquent, de nombreux projets de recherche et d'études pilotes ont vu le jour. Selon l'Alliance pour la Médecine Régénérative (Alliance for Regenerative Medicine), en 2004, 15 produits thérapeutiques à base de cellules souches se trouvaient en Phase clinique I et 13 produits en Phase clinique II et III dans le domaine des maladies musculosquelettiques, avec la majorité (11 sur 13) visant des conditions conjointes telles que les lésions du cartilage et du tendon et l'arthrite, et seuls Mesoblasts (comme cités en section 6.5.2) est actif dans le domaine de la régénération osseuse, tout comme la Société. Des initiatives, encore à un stade précoce, ont été prises par des entreprises telles que Xcelia, Novadip Biosciences ou Epibone et marquent notamment ainsi l'intérêt de l'industrie pour le domaine orthopédique. Selon la Société, Bone Therapeutics est la seule entreprise en phase clinique à développer des produits de thérapie cellulaire osseuse en recourant à des cellules osseuses différenciées pour le traitement orthopédique.

### 11.3 Approche mini-invasive

La chirurgie mini-invasive implique une incision minimale chez le patient et diminue ainsi les jours d'hospitalisation et de rétablissement. Elle minimise également le traumatisme opératoire et la perte de sang. Ces avantages, couplés à la sensibilisation accrue à la chirurgie mini-invasive, ont incité les spécialistes à pratiquer cette technique. On attribue également cet attrait pour la chirurgie mini-invasive à l'augmentation de l'incidence de diverses maladies qui nécessitent généralement un recours à un traitement chirurgical, au vieillissement de la population (les opérations chirurgicales comportent un risque plus élevé de complications médicales chez les personnes âgées) et à l'introduction de produits technologiquement avancés (technologies de visualisation et de surveillance par exemple). On estime que le marché mondial de la chirurgie mini-invasive atteindra un taux de 10.9 % entre 2018 et 2025<sup>34</sup>.

### 11.4 Arthroses

En raison du vieillissement de la population, du nombre croissant de cas d'obésité, le nombre de patients souffrant d'arthrose est en augmentation. Selon l'OMS, environ 10 à 15% de tous les adultes âgés de plus de 60 ans souffrent d'un certain degré d'arthrose, avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'ONU a estimé que d'ici 2050, les personnes âgées de plus de 60 ans représenteront plus de 20% de la population mondiale. De ce nombre, 20% souffriront d'arthrose symptomatique et un tiers de cette population sera gravement handicapé. En conséquence, environ 130 millions de personnes dans le monde souffriront d'arthrose d'ici 2050. L'arthrose représente plus de 50% de l'ensemble des maladies musculosquelettiques. L'étude de 2010 sur la charge de morbidité dans le monde a classé l'arthrose au 11<sup>e</sup> rang des causes de handicap dans le monde<sup>35</sup>. En conséquence, le marché mondial du traitement de l'arthrose devrait afficher un TCAC de 4,2% sur la période 2018-2023, selon un rapport récent de Mordor Intelligence<sup>36</sup>.

---

<sup>34</sup> BIS Research: *Global Minimally Invasive Surgical Systems Market - Analysis and Forecast, 2018-2025* (2018)

<sup>35</sup> Persistent Market Research (March 2018): *Global Market Study on Osteoarthritis Treatment*

<sup>36</sup> Mordor Intelligence (July 2018) *Osteoarthritis treatment market: Segmented by Product, Anatomy and Geography - Growth, Trends, and Forecast (2018 - 2023)*

## 12 GOUVERNANCE D'ENTRPRISE

### 12.1 Généralités

Cette Section résume les règles et principes de gouvernance d'entreprise suivant lesquelles la Société est organisée. Ces règles et principes sont basés sur la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société qui a été approuvée par le Conseil d'administration du 6 février 2015. Cette charte peut être obtenue gratuitement auprès du Siège Social de l'entreprise, ainsi que sur le site internet de la Société ([www.bonetherapeutics.com](http://www.bonetherapeutics.com), dans la section investisseurs/gouvernance d'entreprise).

### 12.2 Conformité avec le code de gouvernance d'entreprise

Conformément à la loi du 6 avril 2010 visant à renforcer le gouvernement d'entreprise dans les sociétés cotées et les entreprises publiques autonomes et visant à modifier le régime des interdictions professionnelles dans le secteur bancaire et financier, telle que mise en œuvre par l'arrêté royal du 6 juin 2010 portant désignation du Code de gouvernance d'entreprise pour les sociétés cotées, les sociétés belges cotées doivent respecter le Code belge de gouvernance d'entreprise publié le 12 mars 2009 par le Comité belge de gouvernance d'entreprise (le « Code belge de gouvernance d'entreprise » ou « CBGE »), sauf si elles expliquent le motif pour lequel elles ont décidé de déroger aux dispositions du CBGE (la règle du « *Comply or Explain* »).

La charte de la gouvernance d'entreprise de la Société (la « Charte de gouvernance d'entreprise ») a été adoptée conformément aux recommandations visées dans le CBGE.

Le Conseil d'administration de la Société entend se conformer au CBGE, sauf en ce qui concerne les points suivants :

- Disposition 2.9 du Code : À la date du Document d'enregistrement, aucun secrétaire de la société n'a été désigné par le Conseil. Depuis l'introduction en bourse (6 février 2015), le Conseil a assigné Allen & Overy de fournir des services à cet égard, entre autres, en rédigeant les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration. Compte tenu de la taille limitée de la Société, le Conseil est d'avis qu'il n'est pas nécessaire de nommer un secrétaire d'entreprise à temps plein.
- Disposition 5.5 du Code : à la date du présent document, le Comité de nomination et de rémunération n'est composé que de 2 membres. Le conseil est d'avis que les membres actuels ont les connaissances et le pouvoir nécessaires pour diriger le comité et pour exercer un jugement professionnel sur les décisions à prendre afin de les proposer au conseil d'administration.
- Disposition 7.7 du Code : Bien que, à la date du présent Document d'enregistrement, aucune option n'ait été accordée aux administrateurs non exécutifs, la Société se réserve la possibilité d'accorder une rémunération variable (sur avis du Comité de nomination et de rémunération), telle que des plans incitatifs à long terme basés sur des actions, aux administrateurs non exécutifs, afin que la Société, en sa qualité de PME cotée, puisse accorder des options ou des warrants aux administrateurs non exécutifs si elle devait estimer qu'une telle attribution est nécessaire afin d'attirer ou de retenir des experts réputés (internationalement) possédant les compétences, la connaissance et l'expertise les plus pointues.

Le Conseil d'administration de la Société révisera sa Charte de gouvernance d'entreprise de temps à autre afin d'y apporter les changements qu'il juge nécessaires et appropriés. La Charte de gouvernance d'entreprise et les statuts de la société sont disponibles sur le site internet de la Société et à son siège social et peuvent être obtenus gratuitement.

### 12.3 Conseil d'administration

#### 12.3.1 Composition du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration est le principal organe décisionnel de la Société et possède toutes les compétences afin d'exécuter tous les actes qui sont nécessaires ou utiles à la poursuite de l'objet social de la Société, à l'exception des actes réservés à l'Assemblée Générale des Actionnaires de la Société conformément aux lois

en vigueur ou aux statuts de la Société. La responsabilité de la gestion de la Société est confiée au Conseil d'administration considéré en sa qualité d'organe collégial.

Le rôle du Conseil d'administration consiste à assurer le succès à long terme de la Société via un leadership entrepreneurial en permettant l'évaluation et la gestion des risques.

Le Conseil d'administration se compose au moins de trois membres, conformément aux statuts et à la Charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

Au moins la moitié des membres du Conseil d'administration sont des administrateurs non exécutifs, et au moins trois membres du Conseil d'administration sont des administrateurs indépendants, au sens de l'article 526ter du Code des sociétés.

Les membres du Conseil d'administration sont nommés par l'Assemblée Générale des Actionnaires de la Société pour un mandat renouvelable de quatre ans au maximum. Si le mandat d'un administrateur devient vacant, les membres restants du Conseil d'administration pourront désigner temporairement un nouvel administrateur afin de pourvoir à cette vacance. L'Assemblée Générale peut mettre fin au mandat d'un administrateur à tout moment.

En principe, le Conseil d'administration se réunit au moins quatre fois par an, et à chaque fois qu'une réunion est nécessaire ou souhaitable pour son bon fonctionnement. Une réunion du Conseil d'administration sera valablement tenue si la moitié au moins des membres du Conseil d'administration sont présents ou représentés. En toute hypothèse, le Conseil d'administration peut uniquement délibérer valablement si au moins deux administrateurs sont présents en personne.

Au moment de l'introduction en bourse de la Société en février 2015, le conseil d'administration était composé de onze membres, principalement des membres locaux. En 2017, le conseil a été adapté pour inclure des experts internationaux en thérapie cellulaire, en biotechnologie et en orthopédie. En 2018, le nombre de membres a été réduit à neuf membres, dont 7 administrateurs indépendants et 2 administrateurs exécutifs.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des mandats exercés en 2018 et des mandats en cours à la date du document :

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Terme du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
Innoste SA, représenté par Jean Stéphane	Président	2018	2021	Indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Roland Baron	Administrateur	2015	2019	Indépendant	Milford Street 33, Boston MA 02118, États-Unis d'Amérique
Chris Buyse, jusqu'au 23 juin 2018	Administrateur	2017	2018	Indépendant	Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique
Claudia D'Augusta	Administrateur	2018	2020	Indépendant	Calle Estrelas 5, 28224 Pozuelo De Alarcon, Madrid, Espagne
Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH, représenté par Dirk Dembski	Administrateur	2017	2019	Indépendant	Schirmerstraße 14 41515 Grevenbroich, Allemagne
Magenta Tree BVBA, représenté de façon permanente par Thierry François, jusqu'au 13 juin 2018	Administrateur	2015	2018	Independent	Ophemstraat 133, 3050 Oud-Heverlee, Belgique

Wim Goemaere BVBA, représenté de façon permanente par Wim Goemaere jusqu'au 25 avril 2018	Administrateur	2016	2018	Non — Exécutif	Zakstraat 72, 9112 Sinaai, Belgique
Wagram Invest SA, représenté de façon permanente par Michel Helbig de Balzac	Administrateur	2016	2020	Indépendant	Avenue du Parc 61, 1310 La Hulpe, Belgique
Thomas Lienard SPRL, représenté de façon permanente par Thomas Lienard	Administrateur — délégué	2016	2019	Exécutif	Avenue Coghen 262 bte 7, 1180 Uccle, Belgique
Paul Magrez, jusqu'au 13 juin 2018	Administrateur	2015	2018	Indépendant	Lindenhoekeje 7, 1970 Wezembeek-Oppem, Belgique
Castanea Management Limited, représenté de façon permanente par Damian Marron	Administrateur	2017	2021	Indépendant	Tabernacle Streer 69-85, London EC2A 4RR, Royaume-Uni
Jean-Paul Prieels	Administrateur	2017	2019	Indépendant	Chemin du Gros Tienne 61, 1380 Lasne, Belgique
Swinson SNC Management & Consult, représenté de façon permanente par Steven Swinson jusqu'au 20 février 2018	Administrateur	2017	2018	Président du Conseil d'administration	Chemin de la Dauphine 8, 1291 Commugny, Suisse

Un aperçu de l'expérience des administrateurs indépendants en place est disponible ci-dessous.

- M. Jean Stéphane (représentant permanent de Innoste SA)** dispose d' une très grande expérience dans le secteur des sciences de la vie, ayant occupé des postes à haute responsabilité au sein de nombreuses sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques, dont dernièrement le poste de Président du Conseil d' administration de TiGenix. Avec le Conseil d' administration de TiGenix, il a supervisé le développement clinique et l' autorisation de mise sur le marché européenne du produit de thérapie cellulaire allogénique le plus avancé de la société, destiné au traitement des fistules périanales liées à la maladie de Crohn. Précédemment, Jean Stéphane était également membre du Corporate Executive Team de GlaxoSmithKline (GSK) et Directeur général de GSK Biologicals (désormais GSK Vaccines). Durant ses 40 années de mandat, il a fait d' une société de 50 collaborateurs l' un des leaders mondiaux du développement de vaccins, comptant désormais près de 12 000 employés. Jean Stéphane siège actuellement au Conseil d' administration de nombreuses sociétés des sciences de la vie dont TiGenix, Vaxxilon, OncoDNA, CureVac et Bepharbel. Il a auparavant occupé le poste d' administrateur chez Besix Group, BNP Paribas Fortis, GBL et IBA. En reconnaissance de sa contribution à l' économie belge et à la santé publique mondiale, il a obtenu de nombreuses distinctions et s' est vu décerner les honneurs en recevant plusieurs titres des gouvernements belge et britannique.
- Le **Pr Dr Roland Baron** est professeur à l'unité d'endocrinologie de l'Hôpital Général du Massachusetts, et directeur de la Division de Recherche sur l'Os et le Métabolisme Minéral et chef du département de Stomatologie à la faculté de médecine dentaire de l'Université Harvard depuis 2008. Il obtient son diplôme d'odontologie et de docteur à l'Université de Paris, en France. De 1977 à 2007, le Dr Roland Baron est professeur dans les services de médecine, d'orthopédie et de biologie cellulaire de l'école de médecine de l'Université de Yale. Entre 1994 et 2002, il occupe les fonctions de vice-président et de directeur de l'aire thérapeutique des maladies osseuses chez Hoechst Marion Roussel et ensuite chez Aventis. En 2002, il fonde ProSkelia, une start-up pharmaceutique qui se consacre à la découverte et au développement de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies osseuses et hormonales. Il occupe les fonctions de président et de directeur scientifique de ProSkelia et ensuite de ProStrakan, jusqu'en avril 2006. Il est le fondateur et ancien rédacteur en chef de BONE, la revue

officielle de l'International Bone and Mineral Society jusqu'en 2006. Le Pr Baron a publié plus de 330 articles scientifiques dans le domaine de la biologie des os et des maladies des os.

- **M. Chris Buyse** compte plus de 30 ans d'expertise en finance internationale et gestion financière. Il est titulaire d'un master en sciences économiques appliquées de l'Université d'Anvers, et d'un Master of Business Administration (MBA) de la Vlerick School of Management à Gand. D'août 2006 à juin 2014, il est directeur financier et directeur de ThromboGenics NV, une société intervenant dans le domaine des biotechnologies et cotée au NYSE Euronext Bruxelles. Avant de rejoindre ThromboGenics, il est directeur financier de la société belge CropDesign, dont il a coordonné l'acquisition par BASF en juillet 2006. Avant sa collaboration avec CropDesign, il a été directeur financier de WorldCom/MCI Belux, la filiale européenne de l'une des plus grandes sociétés de télécommunication mondiale et directeur général et directeur financier par intérim de Keyware Technologies. Il a également occupé différentes fonctions au sein de Spector Photo Group, Lyonnaise des Eaux (Suez) et Unilever. Il est actuellement gérant associé chez Fund+ SA et il est aussi administrateur de plusieurs sociétés cotées et privées.
- **Mrs. Claudia D'Augusta** est une experte en finance disposant de plus de 15 ans d'expérience en finance d'entreprise, marchés de capitaux et fusions & acquisitions. Claudia D'Augusta est actuellement Directeur financier et membre de l'équipe de direction de TiGenix, que le laboratoire Takeda a l'intention d'acquérir pour 520 M€. Avant de rejoindre TiGenix, Claudia D'Augusta a assuré divers postes financiers à responsabilité dans plusieurs sociétés internationales, cotées et non-cotées. Claudia D'Augusta est titulaire d'un diplôme en économie et d'un doctorat en administration des affaires de l'Université de Bocconi, à Milan, Italie.
- **M. Dirk Dembski (représentant permanent de Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH)** a occupé divers postes dans des sociétés médicales, de biotechnologie et d'orthopédie au sein desquelles il a, en particulier, mené des activités de ventes et de marketing au niveau mondial, ainsi que des activités de développement commercial. Il est actuellement Directeur Général de SpineWelding AG et au travers des fonctions de Directeur général qu'il a précédemment exercé chez bricon GmbH, l'unité commerciale allemande de Naton Medical Group, l'une des plus grandes sociétés de technologies médicales chinoises, il a réalisé plusieurs acquisitions et pilote l'activité au niveau international. Il a également été Vice-président des ventes, du marketing et du développement commercial chez Olympus Biotech pour les régions EMEA, Asie-Pacifique et Amérique latine, où il a commercialisé avec succès un portefeuille de facteurs de croissance osseuse, de technologies cellulaires et de biomatériaux novateurs. Dirk Dembski a également travaillé comme directeur des ventes et du marketing chez Small Bone Innovations, société spécialisée dans les technologies médicales osseuses, rachetée par Stryker.
- **M. Thierry François (représentant permanent de Magenta Tree BVBA)** est ingénieur commercial de l'École de commerce Solvay (ULB), ainsi que CFA charterholder, analyste financier certifié (EFFAS) et administrateur agréé de Guberna. Doté de plus de 20 ans d'expérience en corporate finance, en analyse financière d'actions cotées en bourse et en private equity, Thierry François s'est spécialisé en corporate governance et gestion de patrimoine. Il débute sa carrière en 1993 en tant que stagiaire universitaire à la BNP Paris Fortis (Générale de Banque à l'époque), puis comme Corporate Research Officer (1994-1997). Il rejoint ensuite Vermeulen-Raemdonck (qui fait partie de la Banque ING) en tant qu'analyste financier senior. En 2000, il retourne chez Fortis Banque où il occupe successivement les postes de Director Equity Research (2000-2004) et de Head of Investment Analysts (2004-2011). Depuis, il est spécialiste indépendant en investissements, pour des entreprises telles que Econopolis, Korys et des fonds de private equity. Enfin, il est le fondateur et le propriétaire de Magenta Tree BVBA.
- **M. Wim Goemaere (représentant permanent de Wim Goemaere BVBA)**, ancien CFO de Bone Therapeutics, est un directeur financier disposant de plus de 25 ans d'expérience, notamment dans le

domaine des biotechnologies. Diplômé de l'Université catholique de Leuven (KU Leuven, Belgique) en 1987, Wim Goemaere a débuté sa carrière chez BP avant de rejoindre en 1995 l'Institut flamand de biotechnologie (VIB) en tant que Directeur financier. Il a considérablement contribué au développement de l'Institut, pour l'amener à devenir un organisme de recherche leader au niveau mondial dans le domaine des sciences de la vie. En 2008, Wim Goemaere est entré chez Devgen, une société multinationale agrobiotechnologique basée en Belgique et cotée au NYSE Euronext Bruxelles, où il a occupé le poste de Directeur financier pendant cinq ans. Wim Goemaere a joué un rôle prépondérant dans l'obtention du soutien de Devgen par les marchés financiers et dans la reprise de Devgen par Syngenta pour 403 M€. En outre, il a joué un rôle important dans l'extension des activités de la société en Asie. Wim Goemaere est devenu Directeur financier de Bone Therapeutics en 2013 et a joué un rôle clé dans la mise en marché de l'entreprise en 2015. En 2017, il a rejoint VIB où il occupe maintenant le poste de Chief Operating Officer.

- M. Michel Helbig de Balzac (représentant permanent de Wagram Invest SA)** a une longue expérience dans le capital-risque en tant que fondateur et Managing Partner de BAMS Angels Fund I SCA (fondée en 2005) et Nausicaa Ventures SCA (2009), qui toutes deux investissent dans de nouvelles entreprises technologiques à une phase de développement précoce et de croissance et sont implantées à Louvain-la-Neuve (Belgique). Il a des connaissances particulières dans les domaines de la biotechnologie, des dispositifs médicaux et de l'énergie et représente les fonds au Conseil d'administration de plusieurs entités émettrices comme Ovizio et Bio-Sourcing. Il fut Président du Conseil d'administration de Bone Therapeutics entre juin 2013 et juin 2017. Auparavant, il était un investisseur et entrepreneur reconnu auprès de plusieurs entreprises à forte croissance. Complémentairement au capital-risque, il a été très actif dans le développement et le financement de projets de développement d'énergies renouvelables à grande échelle comme le consortium pour le parc éolien offshore Northwester 2 en mer du Nord, réunissant Colruyt, TTR Energy (groupe TPF), Incontrol et sa propre société Wagram Invest, qui a obtenu une concession pour 224 MW en 2013. De 2002 à 2013, il fut instrumental pour aider à lancer une gamme de projets de parcs éoliens en Région wallonne. De 2009 à 2014, il a été Président d'Edora, la fédération belge des énergies renouvelables, dont il est actuellement administrateur, et plus récemment membre du conseil de la Fédération belge des investisseurs dans l'énergie offshore. Michel Helbig a commencé sa carrière professionnelle en 1985 chez McKinsey, où il a été actif dans le secteur de l'industrie de l'acier et du papier et dans les secteurs de l'assurance et de l'hospitalisation avant d'assumer la responsabilité de Directeur Administratif et Secrétaire Général de leur bureau de Bruxelles. Il a ensuite rejoint la Banque Dewaay en 1994 où il a dirigé le développement de divers projets de corporate finance et de private banking. Michel Helbig est diplômé de l'UCL (Belgique) en philosophie (ISP et UCL), sciences politiques (avec un accent sur les relations internationales), sciences économiques et études européennes et est titulaire d'une maîtrise en planification urbaine et régionale (accès au travail de fin d'études).
- Dr Paul Magrez** est docteur en médecine et a un PhD en informatique. Il compte plus de 30 ans d'expérience en diagnostic (médecine personnalisée), biologie clinique, biotechnologie (vaccins) et en industrie pharmaceutique. Son expérience variée lui confère une expertise en matière de développement de plans d'affaires, en recherche de financements privés et publics et en développement commercial et stratégique. Après 15 ans dans de grandes entreprises pharmaceutiques (UCB, SB, GlaxoWellcome, GSK) dans différentes fonctions exécutives, il devient CEO de plusieurs sociétés de biotech (Innogenetics), de diagnostic in vitro (Biomedical Diagnostics à Paris), et de labos de biologie clinique (Pasteur CERBA). En 2011, Dr Paul Magrez fonde sa propre entreprise de consultance en accompagnement de PME et start-up. Et participe à la création en 2015, avec trois autres partners, d'un fonds d'investissement en Life Sciences : FUND+.
- M. Damian Marron (représentant permanent de Castanea Management Limited)** est un dirigeant expérimenté du domaine des sciences de la vie, doté d'un solide bilan en termes de création de valeur. Il a mené avec succès des projets dans le financement de sociétés cotées et privées, dans la gestion de programmes de développement et de redressement, dans les fusions-acquisitions, les accords de

licence ainsi que les partenariats de recherche et de commercialisation. Il dispose de compétences spécifiques dans les domaines de la thérapie cellulaire, de l'immuno-oncologie et des maladies orphelines. Dernièrement, il a été Directeur Général d'Agalimmune et de TxCell, société de biotechnologie française spécialisée dans les immunothérapies cellulaires personnalisées à partir de cellules T, dont il a piloté l'introduction en bourse sur Euronext Paris. En tant que Directeur Général de Trophos (France) il a contribué à réunir 34 M€ de financements pour accélérer le développement de la société, qui sera finalement acquise par Roche pour un prix de 700 M€. Damian Marron a également été Vice-Président Exécutif en charge du développement chez NicOx, assistant le Directeur Général dans le cadre de diverses levées de fonds pour un montant total dépassant les 175 M€.

- **M. Jean-Paul Prieels**, Docteur en biochimie et diplômé de l'Université libre de Bruxelles, Jean-Paul Prieels débute sa carrière dans l'industrie chez Petrofina en 1983 où il occupe le poste de Biotechnology Manager. Il rejoint ensuite GlaxoSmithKline Biologicals en 1987. Ses responsabilités s'élargissent progressivement et il prend la tête des activités de développement R&D pour les vaccins à Rixensart. Il sera vice-président R&D de GlaxoSmithKline Biologicals jusqu'en janvier 2011. Au cours de sa carrière, Jean-Paul Prieels travaille dans des domaines variés : de la recherche fondamentale au traitement et au développement de produits. Il contribue au développement de plusieurs vaccins disponibles dans le commerce, tels que le rotavirus, le cervarix et le synflorix. Il est encore aujourd'hui directeur de Vaximm AG, NCardia, Themis, Leukocare, Nouscom, and DNAnalytics. Il est membre du conseil consultatif scientifique du Singapore Bioprocessing Technology Institute, de MolMed SPA et CureVac, et membre de l'European Vaccine Initiative Board of Stakeholders.
- **Dr Steven Swinson (représentant permanent de Swinson SNC Management & Consult)** a occupé de nombreux postes à responsabilité dans des sociétés de technologies médicales en orthopédie, et a notamment été en charge de la direction générale, de la stratégie, des ventes, du marketing et des opérations commerciales de Medtronic. Chez Medtronic, Steve Swinson a dirigé la division Spine and Biologics pour le Canada ainsi que l'Europe occidentale, et a été Vice-Président et Directeur général des activités internationales liées à la colonne vertébrale avec la responsabilité d'un chiffre d'affaires substantiel. Durant sa carrière internationale, riche de trente années passées en Asie, aux États-Unis, en Europe et en Afrique, il a également occupé des postes à responsabilité dans les départements médicaux et de diagnostic de General Electric et de Hewlett Packard. Steve Swinson est titulaire d'un doctorat en ingénierie électrique de l'Université de Manchester et d'un MBA de l'Université de Chicago. Steve Swinson est actuellement président du conseil d'administration de Vexim, une société d'appareils médicaux spécialisée dans le traitement mini-invasif des fractures vertébrales et est également membre du conseil d'administration d'Acteon Group, un leader dans les produits dentaires et les produits d'imagerie.

À la date du présent Document d'enregistrement, aucun des administrateurs et aucun des membres de l'équipe de direction n'a, au cours des cinq dernières années :

- été condamné pour fraude ; ou
- été déclaré en faillite ou conclut un concordat individuel ; ou
- été administrateur d'une société au moment de, ou au cours des douze mois précédant une mise sous séquestre, une liquidation judiciaire, une liquidation volontaire, un concordat ou tout arrangement avec les créanciers de cette société en vue d'une réorganisation de la dette ; ou
- vu ses actifs faire l'objet d'une mise sous séquestre, ou été associé d'une société en commandite au moment de, ou au cours des douze mois précédant, une mise sous séquestre des actifs de cette société en commandite ; ou

- fait l'objet d'une condamnation et/ou d'une sanction par toute autorité légale ou réglementaire ; ou
- été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'une société.

### 12.3.2 *Autres mandats*

Outre l'énumération proposée dans le tableau ci-dessous, aucun membre du Conseil d'administration et aucun membre de l'équipe de direction n'a été, au cours des cinq dernières années, un membre d'organes administratif, exécutif ou de surveillance ou associé d'une société. Au cours des cinq années précédant la date du présent Document d'enregistrement, les membres du Conseil d'administration et les membres de l'équipe de direction occupent ou ont occupé, outre leurs fonctions au sein de la Société, les fonctions suivantes au sein d'organes administratifs, exécutifs ou de surveillance :

Membres du Conseil d'administration et/ou de l'équipe de direction	Mandats actuels	Mandats précédents
Jean Stéphane (représentant permanent de Innoste SA)	Président de Vesalius Biocapital Président de Nanocyl Président de Bepharbel Président de OncoDNA Administrateur de BESIX Administrateur de NSide Administrateur de Curevac Administrateur de Vaxxilon Administrateur de Merieux Development Administrateur de Ronveaux Administrateur de Belgian Foundation against Cancer Président de Welbio and Foundation University Louvain	Président de Tigenix Président de BioWin Administrateur de Auguria Residential Real Estate Fund Administrateur de BNP Paribas Fortis Administrateur de Groupe Bruxelles Lambert (GBL) Administrateur de VBO/FEB Administrateur de Theravectys
Roland Baron	Professeur, Harvard Medical School et Mass. General Hospital Professeur et président de « Oral Medicine », Harvard School of Dental Medicine Co-président de International Federation of Musculoskeletal Research Societies	Président et membre du comité exécutif d'American Society for Bone and Mineral Research
Chris Buyse	Administrateur de Celyad SA Administrateur de Iteos SA Administrateur de Bioxodes SA Gérant associé de Fund+ NV Administrateur de Keyware technologies NV Administrateur d'Immo David NV Administrateur de Pinnacle investments NV Administrateur de Creabuild NV Administrateur de Bio Incubator NV Administrateur de Life Sciences Research Partners VZW	Administrateur de Thrombogenics NV Administrateur d'Organis Inc

	Administrateur de Francqui Foundation Administrateur de Inventiva SA Administrateur de CoBioRes NV	
Claudia D'Augusta	General Manager et CFO de Tigenix SA Administrateur de TiGenix SAU Administrateur de TiGenix Inc Administrateur de TiGenix US, Inc Administrateur de ReNeuron Group plc	
Dirk Dembski (représentant permanent de Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH)	CEO de SpineWelding AG	Administrateur délégué de Naton Medical Group Vice President d'Olympus Biotech International
Thierry François (représentant permanent de Magenta Tree BVBA)	Administrateur de Magenta Tree BVBA Président de Belgian Venture Capital & Private Equity Association VZW Administrateur de First Retail International 2 NV Managing Director de Econopolis Wealth Management NV Administrateur de Econopolis Strategy NV Administrateur de Econopolis Switzerland SA Administrateur d'EPi BVBA Administrateur de EP REA NV	Administrateur de Sovindev II NV Administrateur de Sovindev III NV Adminsitrateur de Re-Vive Brownfield Fund II CVBA
Wim Goemaere (représentant permanent de Wim Goemaere BVBA)	COO at VIB Administrateur de Ardoyen VZW Administrateur de Bio-incubator Leuven NV	CFO de NV Devgen. Administrateur de Devgen Inc. (US) Administrateur et CFO de Devgen Seeds and Crop Technology PvT (Inde) et Devgen Seeds and Crop Technology PTE (Singapour) Administrateur de SISE SA Administrateur de Synergia Medical
Michel Helbig de Balzac (représentant permanent de Wagram Invest SA)	Managing partner de Nausicaa Ventures SCA Administrateur délégué de BAMS Angel Fund I SCA Administrateur délégué de Wagram Invest SA Administrateur d'Ovizio SA Administrateur de Biosourcing SA CEO de Kyotech 1 SA Administrateur de Belgian Offshore Platform	Administrateur d'EDORA ASBL
Thomas Lienard (représentant permanent de Thomas Lienard SPRL)	Administrateur d'Essencia Wallonie	Administrateur délégué à Lundbeck SA Administrateur de Prométhéa ASBL
Paul Magrez	General Manager de Paul Magrez BVBA VC Partner de Fund+ NV	CEO et président du Conseil d'administration de BARC NV CEO et président du Conseil d'administration de LBS NV

		CEO et président du Conseil d'administration de CRI NV
Damian Marron (représentant permanent de Castanea Management Limited)	Administrateur de Agalimmune	CEO et administrateur de TxCell Administrateur de France Biotech CEO de Agalimmune CEO de Cytheris Administrateur de Theralpha
Jean-Paul Prieels	Administrateur de Vaximm AG Administrateur de DNalytics Administrateur de NCardia Administrateur de Themis Administrateur de Leukocare Administrateur de Nouscom	Administrateur at Okairos AG Président du Conseil d'administration d'Immune Health Administrateur de TheraDiag SA Administrateur de Henogen Administrateur de Pevion Biotech AG Administrateur de Euroscreen Administrateur de Q-Biologicals Administrateur de Abivax SA Administrateur de Promethera Biosciences Administrateur de PDC*line Pharma Administrateur de Masthercell
Guy Heynen	CEO de Guy Heynen Consulting Membre indépendant du Conseil d'administration et conseiller d'Ogeda Membre indépendant du Conseil d'administration de Pluriomics SA Président du Conseil d'administration de Creativenture SA	Regional Medical Monitor auprès de Pfizer GmbH Président du Conseil d'administration et conseiller scientifique de Progenosis SA
Steve Swinson	Président du Conseil d'administration de Vexim Président du Conseil d'administration de Acteon Group Administrateur de Al-Faisaliah Group (JSC)	Administrateur de KB Medical Vice President Europe & Canada Medtronic Spine & Biologics
Jean-Luc Vandebroek (représentant permanent de Finsys Management SPRL)	Administrateur de SISE SA	Administrateur de Bihir Europe SA Administrateur de Moteo Two Wheels Eurone NV
Benoît Champluvier (représentant permanent de B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS) SPRL)	Administrateur de SCTS SA	Administrateur de Downstream Process & Coordinator New Technologies at GlaxoSmithKline
Yves Geysels	S/O	S/O
Nora Meskini	S/O	S/O
Linda Lebon	S/O	S/O

### 12.3.3 Rapport d'activités

Le Conseil d'administration s'est réuni 12 fois en 2017 pour discuter et prendre des décisions sur des sujets précis. Le détail des présences se trouve ci-dessous :

Conseil d'administration	Nombre de participations <sup>37</sup>
Pr Roland Baron	12/12
M. Chris Buyse	12/12
M. Dirk Dembski	8/8
Magentra Tree BVBA, représenté par M. Thierry François	12/12
Wim Goemaere BVBA, représenté par M. Wim Goemaere	12/12
Wagram Invest, représenté par M. Michel Helbig de Balzac, Président	12/12
Thomas Lienard SPRL, représenté par M. Thomas Lienard	12/12
M. Paul Magnez	12/12
Castanea Management Limited, représenté par M. Damian Marron	8/8
SFPI SA, représenté par Jean-Paul Prieels	12/12
M. Marc Nolet de Brauwere van Steeland	6/6
Swinson SNC Management & Consult, représenté par Dr Steven Swinson	9/9
M. Jean-Jacques Verdickt	4/4

En 2018, à la date du Document d'enregistrement, le Conseil d'administration s'est réuni 13 fois pour discuter et prendre des décisions sur des sujets précis. Le détail des présences se trouve ci-dessous :

Conseil d'administration	Nombre de participations <sup>38</sup>
Innoste SA, représenté par M. Jean Stéphane	12/12
Pr Roland Baron	11/13
M. Chris Buyse	7/7
Mrs Claudia D'Augusta	8/9
Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH, représenté par M. Dirk Dembski	13/13
Magentra Tree BVBA, représenté par M. Thierry François	8/8
Wim Goemaere BVBA, représenté par M. Wim Goemaere	4/4
Wagram Invest, représenté par M. Michel Helbig de Balzac, Président	13/13
Thomas Lienard SPRL, représenté par M. Thomas Lienard	13/13
M. Paul Magnez	7/7
Castanea Management Limited, représenté par M. Damian Marron	13/13
M. Jean-Paul Prieels	13/13
Finsys Management SPRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek	5/5
Swinson SNC Management & Consult, représenté par Dr Steven Swinson	2/2

#### 12.3.4 *Évaluation de la performance du Conseil d'administration*

En général, et comme il est clairement rapporté dans le rapport d'activité inclus ci-dessus, le Conseil a été, en tant qu'organe de la Société, très actif avec une forte participation et contribution de tous ses membres au cours de l'année 2017.

Après l'introduction en bourse, le Conseil d'administration a continué à étudier les moyens pour mieux s'organiser afin de relever les défis à venir et de s'aligner sur les exigences imposées aux sociétés cotées. Le Conseil a examiné la composition du Conseil (post introduction en bourse) en ce qui concerne le nombre des

<sup>37</sup> Nombre de fréquentations par rapport au nombre de maximum de participations en tenant compte du moment de la nomination et des conflits d'intérêts

<sup>38</sup> Nombre de fréquentations par rapport au nombre de maximum de participations en tenant compte du moment de la nomination et des conflits d'intérêts

membres du Conseil, la garantie de continuité et les compétences supplémentaires nécessaires. Plusieurs profils ont été identifiés dans les domaines où il serait opportun de renforcer le Conseil (connaissances spécifiques de l'industrie scientifique, finance d'entreprise et *business development*). Sur base de ces profils, une recherche a été initiée. Parmi une longue liste de candidats, trois ont été retenus en tant que membres indépendants du Conseil, qui pourraient le renforcer dans les domaines précités. Ces nouveaux membres ont été nommés dans la perspective de l'introduction en bourse. Dans le même processus, trois administrateurs non-exécutifs ont décidé de démissionner du Conseil d'administration.

Il a été décidé que lorsque les sièges du Conseil d'administration seront disponibles dans les années à venir, des efforts particuliers seront faits pour attirer de nouveaux membres du Conseil d'administration de l'autre sexe conformément à l'article 96 § 2, 6 ° du Code des sociétés (ainsi que la loi du 28 juillet 2011) pour s'assurer qu'à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2021 (pour les sociétés nouvellement cotées, le quota légal est applicable à compter de leur sixième année sur le marché boursier), le quorum sera atteint. Ce quota s'applique au conseil dans son ensemble, composé à la fois d'administrateurs exécutifs et d'administrateurs non exécutifs. En 2018, Claudia D'Augusta a été nommée et le Conseil d'administration est désormais composé d'un membre de l'autre sexe à la date du présent document.

À partir de 2015, le Conseil est chargé de l'évaluation périodique de sa propre efficacité en vue d'assurer l'amélioration continue de la gouvernance de la Société. À cet égard, le Conseil évalue sa taille, sa composition, sa performance et son interaction avec les administrateurs exécutifs et l'équipe de direction au moins tous les deux à trois ans, si nécessaire avec l'aide d'un tiers. Une telle évaluation a été lancée à fin 2016 avec l'aide d'une tierce partie. À la suite de cet exercice, la composition du Conseil a changé en 2017 afin de mieux aligner sa composition sur les besoins actuels de la Société. En 2018, le nombre de membres a été réduit à 9.

Cette évaluation périodique a pour objectifs de :

- Évaluer le fonctionnement du Conseil en général ;
- Vérifier si les questions importantes sont soigneusement préparées et discutées ;
- Évaluer la contribution effective de chaque administrateur au Conseil, de sa participation aux réunions du Conseil et des Comités, et son engagement constructif dans les discussions et dans la prise de décision ;
- Vérifier la composition actuelle du Conseil par rapport à la composition souhaitée ;

La contribution de chaque administrateur est évaluée périodiquement, en tenant compte de l'évolution des circonstances, afin d'être en mesure d'adapter la composition du Conseil. Afin de faciliter cette évaluation, les administrateurs donnent leur pleine assistance au Comité des nominations et des rémunérations ou à toute autre personne, qu'elle soit interne ou externe à l'entreprise, chargée de l'évaluation des administrateurs.

En outre, le Conseil évaluera le fonctionnement des comités au moins tous les deux à trois ans. Pour cette évaluation, les résultats de l'évaluation individuelle des administrateurs sont pris en considération. Le président du Conseil d'administration et l'exécution de son rôle au sein du Conseil sont également soigneusement évalués. Le Comité de nomination et de rémunération doit, le cas échéant et si nécessaire en consultation avec des experts externes, remettre un rapport commentant les forces et les faiblesses du Conseil et faire des propositions afin de nommer de nouveaux administrateurs ou ne pas réélire certains administrateurs. Un directeur n'ayant pas assisté à la moitié des réunions du Conseil ne sera pas considéré pour sa réélection lors du renouvellement de son mandat.

En outre, les administrateurs non-exécutifs doivent régulièrement (de préférence une fois par an) évaluer leur interaction avec les administrateurs exécutifs et l'équipe de direction. Durant l'année 2015, le Conseil et les administrateurs exécutifs se sont rencontrés pour réfléchir sur la manière de rationaliser les interactions entre les administrateurs exécutifs et non-exécutifs et sur la mise en place d'une politique de suivi des objectifs. À

cette fin, un rapport bimestriel a été introduit entretemps et qui informe les administrateurs non exécutifs d'une manière normalisée des progrès réalisés dans différents domaines au cours de la période.

### 12.3.5 *Comités au sein du Conseil d'administration*

#### 12.3.5.1 Généralités

Le Conseil d'administration a institué un comité de nomination et de rémunération (le « Comité de nomination et rémunération ») et un comité d'audit (le « Comité d'audit »). Ces comités (les « Comités ») ont un rôle purement consultatif.

Le Conseil d'administration établit le règlement d'ordre intérieur de chaque Comité, qui régit l'organisation, les procédures, les politiques et les activités du comité concerné.

#### 12.3.5.2 Comité d'audit

##### 12.3.5.2.1 Rôle

Le Comité d'audit assiste le Conseil d'administration dans l'accomplissement de ses responsabilités de contrôle entendues au sens large.

##### 12.3.5.2.2 Devoirs

Le Comité d'audit est le principal point de contact du commissaire externe. Sans préjudice des devoirs légaux du Conseil d'administration, le Comité d'audit est chargé du développement d'un programme d'audit à long terme englobant toutes les activités de la Société, et est plus particulièrement chargé :

- du contrôle des processus relatifs aux rapports financiers ;
- du contrôle de l'efficacité des systèmes de contrôle et de gestion des risques internes de la Société ;
- du contrôle de l'audit interne et de son efficacité, en ce compris les conseils à fournir au Conseil d'administration sur son évaluation annuelle de la nécessité d'un commissaire interne ;
- du contrôle de l'audit statutaire, et des comptes annuels et consolidés, en ce compris le suivi de toute question et recommandation formulées par le commissaire externe ;
- de la vérification et du contrôle de l'indépendance du commissaire externe, plus particulièrement en matière de fourniture des services supplémentaires dont la Société peut avoir besoin ; et
- du contrôle de la conformité à la législation et à la réglementation applicables à la Société.

La responsabilité finale pour la vérification et l'approbation des états financiers annuels et intermédiaires de la Société, tels que présentés aux actionnaires, demeure auprès du Conseil d'administration.

##### 12.3.5.2.3 Composition

La Charte de Gouvernance d'entreprise de la Société mentionne que le Comité d'audit est composé d'au moins trois membres au moins. Tous ses membres sont des administrateurs non-exécutifs. Au moins un des membres du Comité d'Audit est un administrateur indépendant possédant une expertise comptable et d'audit. L'expertise comptable et d'audit implique un niveau d'études supérieures en économie ou en finance ou une expérience professionnelle pertinente dans ces matières.

Le Comité d'audit est présidé par un de ses membres, qui ne peut pas être le président du Conseil d'administration.

La durée du mandat d'un membre du Comité d'audit n'excédera pas la durée de son mandat en sa qualité d'administrateur de la Société.

Les administrateurs suivants étaient membres du comité d’audit jusqu’à la fin de leur mandat en juin 2018. Ils possédaient tous les deux les exigences comptables et d’audit

posséderont la qualité de membres du Comité d’audit :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Chris Buysse	Président Administrateur Indépendant	Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique
Magenta Tree BVBA, avec comme représentant permanent Thierry François	Membre — Administrateur Indépendant	Ophemstraat 133, 3050 Oud-Heverlee, Belgique

La nouvelle composition du Comité d’audit se détaille de la façon suivante :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Claudia D’Augusta	Membre — Administrateur Indépendant	Calle Estrelas 5, 28224 Pozuelo De Alarcon - Madrid – Espagne
Wagram Invest SA, avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac	Président — Administrateur Indépendant	Avenue du Parc 61, 1310 La Hulpe, Belgique
Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH avec comme représentant permanent Dirk Dembski	Membre — Administrateur Indépendant	Schirnerstraße 14 41515 Grevenbroich, Allemagne

Actuellement, le comité d’audit compte 3 membres. Claudia D’Augusta et Michel Helbig de Balzac sont qualifiés pour posséder les compétences et qualifications nécessaires en matière de comptabilité et d’audit. Ils possèdent tous une vaste expérience en gestion de sociétés de biotechnologie.

#### 12.3.5.2.4 Activités

Le Comité d’audit se réunira au moins quatre fois par an ainsi que chaque fois qu’une réunion est nécessaire ou souhaitable aux fins de son propre fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du Conseil d’administration est toujours invité à participer aux réunions du Comité d’Audit. Le Comité d’Audit peut également inviter d’autres personnes à ses réunions.

Le Comité d’audit rencontre le commissaire externe et le commissaire interne (le cas échéant) au moins deux fois par an afin de discuter des matières relatives à son mandat, à celles relevant des compétences du Comité d’Audit et de toutes matières résultant du processus d’audit et, plus particulièrement, des éventuelles faiblesses importantes dans l’audit interne.

En 2017 et en 2018, le Comité d’Audit s’est réuni quatre fois.

### 12.3.5.3 Comité de nomination et de rémunération

#### 12.3.5.3.1 Rôle

Le Comité de nomination et rémunération formule des recommandations au Conseil d’administration au sujet de la nomination des administrateurs, des administrateurs exécutifs et des autres membres de l’équipe de direction. De plus, le Comité de nomination et rémunération formule des recommandations au Conseil d’administration sur la politique de rémunération de la Société, sur toute rémunération accordée aux administrateurs et membres de l’équipe de direction et sur tous contrats ou dispositions relatives à la résiliation

anticipée du contrat de travail ou de la collaboration avec les administrateurs ou membres de l'équipe de direction.

#### 12.3.5.3.2 Devoirs

Le Comité de nomination et rémunération doit garantir généralement que la nomination et la réélection des membres du Conseil d'administration, des administrateurs exécutifs et des membres de l'équipe de direction soient organisées objectivement et professionnellement et doit, plus particulièrement et sans préjudice des compétences légales du Conseil d'administration, remplir les fonctions suivantes :

- Rédiger les procédures de (nouvelles) nominations des membres du Conseil d'administration et des membres de l'équipe de direction ;
- Nommer les candidats à tout poste vacant de direction et les soumettre à l'approbation du Conseil d'administration ;
- Préparer les propositions de renouvellement des mandats ;
- Évaluer périodiquement la taille et la composition du Conseil d'administration et, le cas échéant, formuler des recommandations relatives à toute modification ;
- Analyser les aspects afférents à la succession des administrateurs ;
- Formuler des avis sur les propositions (y compris celles de la direction ou des actionnaires) relatives à la nomination et la révocation des administrateurs et des membres de l'équipe de direction ;
- Conseiller le Conseil d'administration sur les propositions formulées par les administrateurs exécutifs au sujet de la nomination et la révocation des administrateurs et des membres de l'équipe de direction ;
- Préparer et évaluer les propositions formulées au Conseil d'administration sur la politique de rémunération des membres du Conseil d'administration et, le cas échéant, sur les propositions en résultant devant être soumises aux actionnaires par le Conseil d'administration ;
- Préparer et évaluer les propositions formulées au Conseil d'administration sur la politique de rémunération des membres de l'équipe de direction et, le cas échéant, sur les propositions en résultant devant être soumises aux actionnaires par le Conseil d'administration, et au moins en ce qui concerne :
  - les principales clauses contractuelles, en ce compris les principales dispositions des régimes de pension et des indemnités de départ ;
  - les principaux éléments de la rémunération, y compris :
    - (i) l'importance relative de chaque composante de la rémunération globale ;
    - (ii) les critères de performance applicables aux éléments variables (fixation des jalons et de leur période d'évaluation) ; et
    - (iii) les avantages extra-légaux ;
- Préparer et évaluer les propositions formulées au Conseil d'administration et relatives à la rémunération individuelle des membres du Conseil d'administration et de l'équipe de direction, en ce compris, selon la situation, sur la rémunération variable et les incitants à long terme, liés aux actions ou non, sous la forme d'options sur actions ou d'autres instruments financiers, et, le cas échéant, sur les propositions en résultant devant être soumises aux actionnaires par le Conseil d'administration ;
- Formuler des propositions au Conseil d'administration sur les indemnités en cas de résiliation anticipée et, le cas échéant, sur les propositions en résultant devant être soumises aux actionnaires par le Conseil d'administration ;
- Soumettre au Conseil d'administration (a) un rapport sur les rémunérations qui décrit, notamment, la procédure interne afférente à l'élaboration d'une politique de rémunération et la détermination du niveau de rémunération des administrateurs non-exécutifs et des membres de l'équipe de direction, et (b) une

déclaration relative à la politique de rémunération appliquée aux membres de l'équipe de direction, y compris une description de toute modification substantielle y apportée depuis le dernier exercice financier ;

- Conseiller le Conseil d'administration sur les contrats relatifs à la nomination des administrateurs exécutifs et des autres membres de l'équipe de direction ; et
- Vérifier que les critères variables afférents à la fixation de la rémunération d'un administrateur exécutif ou d'un membre de l'équipe de direction sont explicitement visés dans le contrat et que le paiement de cette rémunération variable n'intervient que si ces critères sont satisfaits pendant la période concernée.

Dans le cadre de l'exécution de ses tâches relatives à la composition du Conseil d'administration, le Comité de nomination et rémunération tient compte des critères relatifs à la composition du Conseil d'administration tels que visés dans le mandat du Conseil d'administration.

#### 12.3.5.3.3 Composition

Le Comité de nomination et rémunération se compose de trois administrateurs au moins. Tous les membres du Comité de nomination et rémunération sont des administrateurs non-exécutifs et la majorité possède la qualité d'administrateurs indépendants. La majorité des membres possède l'expertise nécessaire relative aux politiques de rémunération, à savoir un diplôme de l'enseignement supérieur et au moins trois ans d'expérience dans la gestion du personnel ou dans des matières afférentes à la rémunération des administrateurs et des dirigeants de sociétés. Le Conseil d'administration estime que tous les membres du Comité de nomination et rémunération possèdent une expérience suffisante dans les matières de gestion du personnel et en lien avec les rémunérations.

Le Comité de nomination et rémunération est présidé par le président du Conseil d'administration ou par un autre membre non exécutif du Comité de Nomination et Rémunération. Le président du Conseil d'administration ne préside pas le Comité de nomination et rémunération quand ce dernier décide sur la nomination de son successeur.

La durée du mandat d'un membre du Comité de nomination et rémunération n'excédera pas la durée de son mandat d'administrateur de la Société.

Les administrateurs suivants étaient membres du comité jusqu'à l'Assemblée générale de juin 2018 :

Nom	Fonction	Adresse professionnelle
Paul Magrez	Président — Indépendant	Lindenhoeckje 7, 1970 Wezembeek-Oppem, Belgique
Chis Buyse	Membre — Indépendant	Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique
Wagram Invest SA, avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac	Membre — Indépendant	Rue de Rodeuhaie 1, 1348 Louvain-La-Neuve, Belgique

Les administrateurs suivants sont les nouveaux membres du Comité de nomination et rémunération :

Name	Position	Professional address
Innoste SA, avec comme représentant permanent Jean Stéphenne	Président — Indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Castanea Management Limited avec comme représentant permanent Damian Marron	Membre — Indépendant	Tabernacle Streer 69-85, Londres EC2A 4RR, Royaume-Uni

#### 12.3.5.3.4 Activités

Le Comité de nomination et rémunération se réunit au moins deux fois par an ainsi que chaque fois qu'une réunion est nécessaire ou souhaitable aux fins de son propre fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du Conseil d'administration est toujours invité aux réunions du Comité de nomination et rémunération, sauf quand ce dernier décide de sa nomination, de sa révocation ou de sa rémunération. Le Comité de nomination et rémunération peut inviter d'autres personnes à ses réunions (étant entendu qu'un membre du Conseil d'administration ne peut assister à la réunion du Comité de nomination et rémunération qui décide de sa rémunération).

En 2017, le Comité de nomination et de rémunération s'est réuni quatre fois, avec une attention particulière portée à :

- Évaluation de la performance des administrateurs exécutifs en 2016 et détermination des primes ;
- Définition des objectifs des administrateurs exécutifs pour 2017 ;
- Discussion concernant un nouveau plan d'options d'achat d'actions ;
- Recrutement de nouveaux membres du Conseil d'administration ;

En 2018, le Comité de nomination et de rémunération s'est réuni trois fois, avec une attention particulière portée à :

- Évaluation de la performance des administrateurs exécutifs en 2017 et détermination des primes ;
- Définition des objectifs des administrateurs exécutifs pour 2018 ;
- Discussion concernant un nouveau plan d'options d'achat d'actions ;
- Discussion et recrutement de Yves Geysels et Linda Lebon.

## 12.4 Équipe de direction

### 12.4.1 Généralités

Le Conseil d'administration de la Société a établi une équipe de direction qui assiste les administrateurs exécutifs dans la gestion de la Société. L'équipe de direction est responsable vis-à-vis du Conseil d'administration pour l'exécution de ses responsabilités.

### 12.4.2 L'équipe de direction

#### 12.4.2.1 Rôle

L'équipe de direction assiste les administrateurs exécutifs dans la gestion de la Société. L'équipe de direction rapporte à/se justifie au Conseil d'administration afin d'obtenir la décharge de ses responsabilités.

#### 12.4.2.2 Devoirs

Les tâches de l'équipe de direction seront :

- Proposer, développer, mettre en œuvre et contrôler la stratégie de la Société, en tenant compte des actifs de la Société, de son profil de risques et de ses principales politiques ;
- Superviser le respect de la législation et des réglementations applicables à la Société ;

- Développer, gérer et évaluer les systèmes de contrôle internes afin de permettre l'identification, l'évaluation et la gestion de risques financiers et autres risques internet ;
- Organiser, coordonner et vérifier toutes les fonctions de la Société ;
- Préparer des états financiers complets, ponctuels, fiables et précis de la Société conformément aux normes comptables et aux politiques de la Société et en préparant la publication obligatoire des états financiers et d'autres informations financières et non financières ;
- Assister les administrateurs exécutifs dans la gestion quotidienne de la Société et dans l'exécution de leurs autres tâches ;
- Analyser, établir et développer des propositions de politiques ou des projets stratégiques ou structurels à soumettre à l'approbation du Conseil d'administration, en rendant compte au Conseil d'administration de leur mise en œuvre et en communiquant au Conseil d'administration les informations qui lui sont nécessaires pour assumer ses tâches ;
- Développer, gérer et évaluer les systèmes de contrôle interne permettant l'identification, l'évaluation, la gestion et le contrôle des risques financiers et autres.

L'équipe de direction relève du Conseil d'administration et est responsable devant le Conseil d'administration pour l'exercice de ses responsabilités.

#### 12.4.2.3 Composition

Les administrateurs exécutifs (CEO et CFO) ensemble avec les cadres supérieurs (CCMO, CTMO, CRAO et le directeur des opérations cliniques) sont membres de l'équipe de direction. L'équipe de direction est présidée par le CEO de la Société, et par le CFO en cas d'absence du CEO. Les membres de l'équipe de direction sont désignés et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration à tout moment. Le Conseil d'administration les nomme sur la base des recommandations du Comité de nomination et rémunération, qui assistera également le Conseil d'administration pour la politique de rémunération des membres de l'équipe de direction et leurs rémunérations individuelles.

La rémunération, la durée du mandat et les conditions de révocation des membres de l'équipe de direction sont régies par les accords conclus entre la Société et chaque membre de l'équipe de direction en lien avec sa fonction au sein de la Société.

Les personnes suivantes composent l'équipe de direction en 2018 :

Nom	Fonction
Thomas Lienard SPRL, représentée par Thomas Lienard	CEO et administrateur délégué
Finsys Management SPRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek	Directeur financier et administrateur délégué
Guy Heynen	Directeur des études cliniques et des affaires réglementaires
B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS) SPRL, représentée par Benoit Champluvier	Directeur de la technologie et production
Lebon Regulatory Science Strategy SPRL, représentée par Linda Lebon	Directrice des affaires réglementaires à partir du 1 <sup>er</sup> octobre 2018
Nora Meskini	Directeur des opérations cliniques jusqu'au 30 juin 2018
Yves Geysels	Directeur des opérations cliniques jusqu'au 1 <sup>er</sup> août 2018

À la date du Document d'enregistrement, le CCRO travaille à temps partiel pour la Société (3 jours par semaine).

La Société est toujours à la recherche d'un CMO pour remplacer Miguel Forte, l'ancien CMO qui a quitté la Société en octobre 2017.

**Thomas Lienard SPRL, représenté par M. Thomas Lienard**, (41 ans) (CEO). Thomas Lienard cumule plus de 15 ans d'expérience internationale dans des sociétés pharmaceutiques de référence. Avant de rejoindre Bone Therapeutics, Thomas Lienard occupe le poste de directeur général Belgique-Luxembourg chez Lundbeck où il est responsable d'une équipe qui a compté jusqu'à 80 collaborateurs, générant un chiffre d'affaires supérieur à 50 M€. Il joue un rôle essentiel dans le lancement de plusieurs produits. Avant d'entrer chez Lundbeck, Thomas Lienard occupe différentes fonctions commerciales et marketing chez Eli Lilly and Company en Europe et aux États-Unis, dont celle de Directeur des ventes Belgique en 2010. Thomas Lienard démarre sa carrière en 1999 chez McKinsey & Company en tant que consultant. Après avoir obtenu un Master en ingénieur de gestion à la Solvay Brussels School of Economics and Management en 1999, Thomas Lienard est diplômé en 2004 d'un Master of Business Administration (MBA) de la Harvard Business School.

- **Finsys Management SPRL, représenté par M. Jean-Luc Vandebroek**, (46 ans) (CFO). Jean-Luc Vandebroek bénéficie d'une solide expérience acquise au sein de grandes sociétés cotées et privées. La carrière de Jean-Luc s'est bâtie au fil des 15 années passées chez Delhaize (aujourd'hui Ahold Delhaize), le groupe de distribution américano-belge. Au cours de cette période, il a occupé divers postes à responsabilité croissante au sein de la direction financière, tels que Directeur financier Europe et États-Unis, et Vice-Président Finance Belgique et Luxembourg. Il a ensuite été promu Directeur financier de Fluxys, le gestionnaire européen d'infrastructures gazières coté en bourse. Dans le cadre de ces fonctions, il avait notamment en charge le financement des grandes infrastructures sur les marchés de capitaux. Avant de rejoindre Bone Therapeutics, Jean-Luc a été Administrateur et Directeur financier de Moteo Two Wheels et Bihr Europe, le spécialiste des deux-roues motorisés, filiale du groupe Alcopa, une holding familiale belge réalisant un chiffre d'affaires de l'ordre de 1,7 milliard d'euros.
- **Dr Guy Heynen**, (72 ans) (CCMO). Dr Heynen a commencé sa carrière à la Fondation de la Recherche Scientifique de Belgique et dans des fonctions de chercheur à l'Hôpital universitaire de Liège, en Belgique, où il a reçu son diplôme en médecine. Dr Heynen est spécialiste en rhumatologie et en immunologie, avec une expérience importante tant à l'université qu'en tant que praticien médical et dans l'industrie pharmaceutique. Il possède une expérience de plus de 35 ans des affaires médicales et des questions réglementaires aux niveaux local, régional et international, et s'intéresse plus spécifiquement à la gestion, à la constitution d'équipe et au leadership. Il a effectué la plus grande partie de sa carrière au sein de Pfizer Inc., où il a occupé plusieurs fonctions de direction, notamment celle de directeur médical de Pfizer Switzerland, de responsable de l'équipe européenne pour le médicament de la maladie d'Alzheimer Aricept, et de responsable de l'équipe médicale de la franchise de médicaments anti-inflammatoires basée à New York, US. Le Dr Heynen a également occupé les fonctions de Directeur des affaires médicales d'Anbics AG, Suisse, de 2003 à 2006, et est toujours Regional Medical Monitor pour Pfizer GmbH Berlin.
- **B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS) SPRL, représentée par Dr Benoit Champluvier** (57 ans) (CTMO). Avant de rejoindre Bone Therapeutics, M. Champluvier a acquis plus de 20 ans d'expérience chez GlaxoSmithKline Vaccines, où il a dirigé des projets de fabrication de bioprocédés complexes et innovants, et accompagné le développement et le lancement de plusieurs nouveaux vaccins. Mr Champluvier est diplômé de l'Université Catholique de Louvain (UCL) en 1984 avec un diplôme d'ingénieur en agronomie et un diplôme en économie. Il entame ensuite un doctorat en sciences agronomiques à l'UCL et travaille comme chercheur postdoctoral à l'Institut für Enzymtechnologie de Jülich en Allemagne. Il commence sa carrière à Jungbunzlauer en 1992. Il rejoint ensuite GSK en 1993 en tant que Junior Scientist pour, par la suite, occuper plusieurs positions, telles que Manager R&D Fermentation, Manager Immunotherapeutics Process, Directeur Downstream Process Technology et Directeur de GMP Pilot Plant.

- **Lebon Regulatory Science Strategy SPRL, représentée par M Linda Lebon (CRAO).** Linda Lebon est une experte en stratégie réglementaire bénéficiant de plus de 25 années d'expérience dans le domaine des affaires réglementaires. Au cours de sa carrière, elle a fourni un soutien réglementaire à des entreprises actives dans le développement de médicaments au niveau mondial, pour des projets cliniques et non cliniques. Jusqu'à récemment, elle était Vice President Regulatory Affairs chez argenx, une société de biotechnologie spécialisée dans le développement d'anticorps pour lutter contre les maladies auto-immunes et le cancer. Linda a occupé des postes de direction au sein de plusieurs multinationales pharmaceutiques et de sociétés de conseil, notamment Quintiles et Voisin Life Sciences. En tant que consultante indépendante, elle a également contribué au développement en Europe, aux USA et au Japon des produits de plusieurs sociétés de biotechnologie, notamment Celyad, Mithra et iTeos Therapeutics. Elle y a été étroitement impliquée dans le processus de transition entre les activités R&D et le stade réglementaire du développement.
- **Mme Nora Meskini (47 ans) (Directeur des opérations cliniques).** Mme Meskini accumule plus de 19 ans d'expérience dans l'exécution et la coordination des études cliniques. Avant de rejoindre Bone Therapeutics, elle a travaillé pendant trois ans chez Cytori Therapeutics en tant que Associate Director du programme clinique Européen. Elle a également occupé les fonctions de Program Director Clinical Operations EMEA et Sr Clinical Research Manager EMEA chez Biosense Webster (Johnson & Johnson).
- **M. Yves Geysels (61).** M. Geysels a obtenu un doctorat en physiothérapie de l'Université libre de Bruxelles en 1990, où il a travaillé sur des modèles animaux expérimentaux pour étudier les processus de régénération vasculaire dans les greffes de peau libres. Il a rejoint en 1991 le département de recherche clinique de Hoechst Belgium et a travaillé de 1998 à 2001 en tant que responsable des essais cliniques chez Bristol-Myers Squibb Belgium. Jusqu'en 2011, Yves était responsable des opérations de recherche clinique internationale (ICRO) pour Novartis Belgique et a rejoint IQVIA en 2012 en tant que responsable des opérations cliniques pour la Belgique, les Pays-Bas et les pays nordiques. Il est aujourd'hui directeur des opérations cliniques chez Bone Therapeutics et professeur invité de recherche clinique à la faculté de médecine du département des sciences biomédicales de l'Université de Namur. Il est fondateur et président d'honneur de l'Association belge des professionnels de la recherche clinique (ACRP.be).

#### 12.4.3 Activités

L'équipe de direction se réunit régulièrement quand cela s'avère nécessaire aux fins de son propre fonctionnement.

Le CEO et le CFO ont été nommés administrateurs indépendants de la Société et peuvent être démis de leur fonction par le Conseil d'administration de l'entreprise. Le CEO et le CFO sont chargés par le Conseil d'administration de la gestion quotidienne de la Société.

### 12.5 Comité Consultatif Scientifique

#### 12.5.1 Rôle

La Société a constitué un comité consultatif scientifique qui intervient en qualité de panel d'experts de la Société. Ce panel d'experts se compose des principaux chefs de file dans les domaines d'expertise de la Société et assiste la Société dans les domaines suivants :

- Formuler une assistance stratégique pour le développement des programmes ;
- Fournir une opinion neutre sur les progrès de la technologie et de la science ;
- Fournir une validation externe de la propriété intellectuelle ou de nouvelles technologies.

### 12.5.2 *Composition*

Le comité consultatif scientifique se compose des experts suivants :

- **Pr Dr Roland Baron**, Professeur et détenteur d'une chaire à la Harvard Medical School and Mass. General Hospital, fondateur et CSO de ProSkelia (Paris) de 2002 à 2006, vice-président R&D « Bone Diseases & Hormonal Disorders » à Aventis Pharma de 1995 à 2002.
- **Pr Dr David Scadden**, Professeur et co-administrateur à la Harvard Stem Cell Institute, administrateur du Centre de médecine régénérative, fondateur de Fate Therapeutics (Boston).
- **Pr Dr Joseph Lane**, Professeur et chirurgien orthopédique à l'Hospital for Special Surgery à New York, vice-doyen à Weill Cornell Medical College de New York, expert en maladies orthopédiques et métaboliques osseuses.
- **Pr Dr Steven Goldring**, Professeur, président et CSO à l'Hospital for Special Surgery à New York, professeur de médecine à la Harvard Medical School (Boston) de 1996 à 2006, expert en rhumatologie.
- **Pr Dr Sundeep Khosla**, Professeur de physiologie et de médecine à la Mayo Clinic dans le Minnesota, président de l'American Society for Bone & Mineral Research de 2010 à 2011, expert en ostéoporose et biologie osseuse.

## 12.6 **Comités consultatifs scientifiques**

### 12.6.1 *Role*

La Société a également mis en place des comités consultatifs cliniques pour la fusion spinale et la fracture difficile. Ces groupes d'experts regroupent les principaux leaders d'opinion dans les domaines de l'expertise médicale pertinents pour la société et assistent celle-ci dans la stratégie et la conception des essais cliniques et d'autres questions liées à la médecine.

### 12.6.2 *Composition du Comité consultative clinique pour la fusion vertébrale*

Le comité consultatif clinique est actuellement composé des experts suivants :

- **Prof. Dr. Jean-Charles Le Huec**, professeur et titulaire au département d'orthopédie et de traumatologie de l'hôpital universitaire de Bordeaux, responsable de l'unité de la colonne vertébrale et directeur du laboratoire de recherche chirurgicale, ancien président de la European Spine Society et de l'ISASS.
- **Prof. Dr. Broniek Boszczyk**, professeur et chef du service au Centre d'études et de chirurgie de la colonne vertébrale des hôpitaux universitaires de Nottingham, était spécialisé dans les procédures complexes de reconstruction et de révision des malformations de la colonne vertébrale et des adultes.
- **Dr. Isador Lieberman**, chirurgien orthopédique au Texas Back Institute, est un expert des techniques chirurgicales de la colonne vertébrale peu invasives. Il a mis au point un certain nombre d'instruments et d'implants de chirurgie de la colonne vertébrale (12 brevets délivrés et 12 en attente de brevet américain).
- **Prof. Dr. Finn Christensen**, Professeur et chirurgien orthopédique à l'hôpital universitaire d'Aarhus, chirurgien orthopédique pour la colonne vertébrale à l'Institut de médecine clinique, trésorier adjoint à la Société européenne de la colonne vertébrale, Eurospine.

### 12.6.3 *Composition du Comité consultative clinique pour les fractures avec retard de consolidation*

Le comité consultatif clinique est actuellement composé des experts suivants :

- **Dr. Martijn Poeze**, responsable de la chirurgie traumatologique à l'hôpital universitaire de Maastricht. Il est spécialiste en chirurgie des traumatismes du pied et de la cheville et est le responsable médical du réseau pour Acute Care Limburg.

- **Prof. Dr. Gerald Zimmermann**, chef du département de chirurgie des accidents et de traumatologie du sport à l'hôpital Theresien de l'Université de Heidelberg. Le professeur Zimmermann est un expert en chirurgie des articulations et en traitement des fractures non syndiquées.
- **Prof. Dr. René Verdonk** est professeur émérite de chirurgie orthopédique à l'hôpital universitaire de Gand. Il était l'ancien chef du département de chirurgie orthopédique et traumatologique et un spécialiste de la chirurgie fémoro-patellaire et de la transplantation méniscale.
- **Prof. Patrice Mertl**, responsable de la chirurgie orthopédique et de la traumatologie à l'hôpital universitaire d'Amiens. Il est spécialiste de la chirurgie prothétique du genou et de la hanche.
- **Prof. Dr. Theodore Miclau**, directeur et vice-président de la chirurgie orthopédique à l'hôpital général de San Francisco et directeur de l'Institut de traumatologie orthopédique UCSF / SFGH. Le professeur Miclau est un expert des mécanismes cellulaires et moléculaires de la régénération et de la réparation osseuses.

## 12.7 Contrôle interne et systèmes de gestion des risques

### 12.7.1 Environnement de contrôle

- Le rôle des administrateurs exécutifs et de l'équipe de direction est de développer et maintenir un système de contrôle adéquat afin d'assurer :
  - la réalisation des objectifs de la Société ;
  - la fiabilité des informations financières ;
  - l'adhérence aux lois et règles en vigueur ;
  - la surveillance des impacts externes et internes des risques identifiés par les Comités et de gérer les risques identifiés.
- Le Comité d'Audit a un rôle de guidance, de supervision et de contrôle vis-à-vis des administrateurs exécutifs et de l'Équipe de Direction concernant le développement, le Maintien et l'exécution de contrôles internes et :
  - assistera le Conseil d'administration en ce qui concerne les questions de contrôle en général ;
  - agira également en tant qu'interface entre le Conseil d'administration et les auditeurs externes de la Société.
- Aucun rôle d'audit interne n'a été assigné à ce stade étant donné que la taille de l'entreprise ne justifie pas de rôle permanent à cet effet — des activités typiques d'audit internes seront sous-traitées de temps en temps, le Comité d'Audit déterminera la fréquence de ces audits et les sujets à contrôler.
- En 2015, la Société a amélioré le contrôle et l'efficacité des processus de paiement et a mis au point des outils pour faire un suivi du budget plus détaillé.
- Suite au rapport des auditeurs externes concernant les processus de paie, d'avances récupérables, d'achats et de capitalisation des frais de R&D, un plan d'action a été établi et mis en œuvre dans le courant de l'année 2016.
- En 2017, un nouveau processus de budgétisation a été mis en place. Chaque département a été invité à fournir un budget séparé qui a ensuite été intégré dans un budget global de l'entreprise. Les nouvelles procédures de budgétisation ont été conçues pour fournir une participation plus importante des départements de la Société, fournissant une prévision plus précise des dépenses. Un rapport mensuel

sur les dépenses réelles a également été mis en place, de sorte que chaque département puisse suivre ses dépenses par rapport à ses budgets, ce qui permet d'accroître la sensibilisation aux coûts.

### 12.7.2 *Analyse de risques*

Veillez vous référer au chapitre 1 de ce Document d'enregistrement pour une analyse de risques détaillée de la Société.

### 12.7.3 *Gestion du risque financier*

#### 12.7.3.1 Risque de liquidité

La Société gère son risque de liquidité en surveillant constamment ses flux de trésorerie prévisionnel et réel, et en appariant les profils d'échéance des actifs et passifs financiers.

Les principales entrées de trésorerie du Groupe proviennent actuellement d'augmentations de capital, de subventions et de prêts publics, et dans certains cas, de prêts consentis par des banques commerciales afin de financer des besoins à long terme (investissement en infrastructure). L'un des objectifs clés du Conseil, avec les administrateurs, est de s'assurer que la Société reste adéquatement financée pour répondre à ses besoins immédiats et à moyen terme.

#### 12.7.3.2 Risque lié au taux d'intérêt

Actuellement, la Société a un risque de taux d'intérêt limité sur les prêts à long terme conclu par l'intermédiaire de sa filiale SCTS au 15 juillet 2014 et qui sont actuellement financés à des taux d'intérêt variables liés à EURIBOR 3M. Ce risque a été quantifié au moyen d'une analyse de sensibilité mentionnée à la section 1.1.7.3. Pour ces emprunts à long terme, la Société surveille en permanence les taux d'intérêt à court terme par rapport aux options pour échanger ces taux avec un taux d'intérêt à long terme (IRS) en fonction de la durée restante du prêt.

Les autres prêts à plus long terme accordés par les organismes d'investissement régionaux, mais incluant également les remboursements indépendants du chiffre d'affaires (30 %) liés aux avances récupérables conclus en 2009, portent des taux d'intérêt fixes. À l'heure actuelle, le Groupe n'entreprend aucune couverture.

#### 12.7.3.3 Risque de crédit

La Société juge que son risque de crédit lié aux créances est limité, car la quasi-totalité de ses créances est actuellement avec des institutions publiques. La trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les dépôts à court terme sont investis auprès de banques et institutions financières renommées.

Le risque de crédit maximal auquel le Groupe est théoriquement exposé à la date de clôture correspond à la valeur comptable des actifs financiers. À la fin de l'exercice, aucun actif financier n'était échu. Par conséquent, aucun actif financier n'a fait l'objet de perte de valeur.

#### 12.7.3.4 Risque de taux de change

Actuellement, la Société n'est pas exposée à des risques de change importants.

Toutefois, si la Société devait conclure des accords de collaboration à long terme avec des tierces parties dont les revenus seraient libellés en devises étrangères qui ne pourraient compenser les dépenses engagées par la Société, cette dernière pourrait alors envisager de souscrire des contrats de couverture afin de couvrir de telles dépenses de change (en cas de dépense prévue dans la monnaie locale). La Société contrôlera à cet effet le risque lié à l'établissement de sa filiale américaine. Pour l'instant, la Société n'est pas exposée à des risques de change avec le dollar.

#### 12.7.4 *Contrôles, supervision et actions correctives*

Une réunion annuelle de stratégie est organisée au sein du Conseil d'administration :

- L'équipe de direction présente des plans de stratégie pour différents aspects de l'entreprise ;
- Le Conseil analyse ces plans et fait des sélections entre plusieurs options stratégiques lorsque c'est nécessaire ;
- Le Conseil vérifie sur base régulière la validité des options stratégiques choisies et les réoriente si nécessaire.

Les administrateurs exécutifs développent un plan financier à long terme (minimum 3 ans) incorporant la stratégie décidée au préalable — ce plan est mis à jour régulièrement afin de rester aligné avec les plans stratégiques.

Les administrateurs exécutifs développent un budget annuel qui est approuvé par le Conseil and contrôlé de près durant l'année. Les déviations sont rapportées au Conseil, et des actions correctives sont prises lorsque nécessaires.

La Société a implémenté un système ERP en support au management financier et logistique. Ce système sera évalué à intervalles réguliers afin de voir jusqu'à quel point il rencontre les besoins de l'organisation. Quand et si nécessaire, le système sera upgradé afin de répondre à de nouveaux besoins ou de renforcer les contrôles.

La supervision et le contrôle en général sont effectués sur base permanente/journalière à chaque niveau de l'entreprise. En règle générale, toutes les déviations sont systématiquement rapportées à la hiérarchie.

### **12.8 Réglementation relative aux abus de marché**

Dans sa Charte de gouvernance, la Société a établi plusieurs règles visant à empêcher l'utilisation illégale d'informations privilégiées par les administrateurs, actionnaires, membres de la direction et les employés, ou l'apparition d'une telle utilisation.

Ces dispositions prohibitives et le contrôle de leur respect visent principalement à protéger le marché. Les opérations d'initiés attaquent l'essence même du marché. Si les initiés ont l'occasion de faire des profits sur base d'informations privilégiées (ou même si ça en a simplement l'apparence), les investisseurs tourneront le dos au marché. Un intérêt moins élevé pourrait affecter la liquidité des actions cotées et empêcher le financement optimal de l'entreprise.

Un initié peut avoir accès à des informations privilégiées dans le cadre de l'exercice normal de ses fonctions. L'initié a l'obligation stricte de traiter ces informations de manière confidentielle et n'est pas autorisé à négocier les instruments financiers de la Société à laquelle ces informations appartiennent.

La Société tient une liste de toutes les personnes (employés ou autres travailleurs de la Société) ayant (eu) l'accès, sur base régulière ou occasionnelle, à de l'information privilégiée. La Société mettra régulièrement cette liste à jour et la transmettra à la FSMA à chaque fois que la FSMA demandera à la Société de le faire.

### **12.9 Rapport de rémunération**

#### 12.9.1 *Procédure*

Le Comité de nomination et de rémunération (Remco), mis en place par le Conseil, est chargé de définir une politique de rémunération des administrateurs exécutifs et non exécutifs.

### 12.9.1.1 Administrateurs

Les membres du Conseil d'administration sont rémunérés sur base d'un exercice d'analyse comparative avec d'autres sociétés, réalisé par le Comité de nomination et de rémunération afin de s'assurer que cette rémunération est équitable, raisonnable et concurrentielle et suffisante pour attirer, retenir et motiver les administrateurs de la Société. À cet égard, le Comité et le Conseil sont d'avis que tous les membres du Conseil d'administration, indépendants et non indépendants, devraient être indemnisés également via une rémunération fixe. Pour le président et les présidents des comités, le Conseil a proposé une indemnisation complémentaire.

Sans préjudice des pouvoirs conférés par la loi à l'Assemblée Générale, le Conseil peut fixer et réviser à intervalles réguliers les règles et le niveau de rémunération de ses administrateurs.

### 12.9.1.2 Administrateurs exécutifs et équipe de direction

La rémunération des administrateurs et la rémunération des membres de l'équipe de direction sont déterminées par le Conseil d'administration sur base des recommandations formulées par le Comité des rémunérations, ainsi que de recommandations formulées par les administrateurs (sauf concernant leur propre rémunération). La société s'efforce d'offrir une rémunération compétitive dans le secteur.

## 12.9.2 Politique de rémunération

### 12.9.2.1 Rémunération des administrateurs

La rémunération des administrateurs est fixée par l'Assemblée Générale sur proposition du Conseil d'administration et sur la base des recommandations formulées par le Comité de nomination et rémunération.

La politique de rémunération suivante est mise en place par la Société, concernant la rémunération des administrateurs non-exécutifs.

Les administrateurs non-exécutifs percevront une rémunération fixe en contrepartie de leur appartenance au Conseil d'administration et aux Comités — à l'exception de M. Jean-Jacques Verdickt, qui avait refusé de percevoir une rémunération à cet égard.

Sur avis du Comité de nomination et rémunération, le Conseil d'administration peut néanmoins proposer à l'Assemblée Générale d'octroyer des options ou des warrants afin d'attirer ou de conserver des administrateurs non-exécutifs disposant d'une expérience, d'une expertise et/ou d'un savoir particulièrement pertinent. Dans la mesure où cet octroi d'options ou de warrants implique une rémunération variable au sens de l'article 554 du Code des sociétés, cette rémunération sera soumise à l'approbation de la prochaine Assemblée Générale annuelle.

Le Comité de nomination et rémunération formule des recommandations relatives au niveau de rémunération des administrateurs non exécutifs, sous réserve de l'approbation du Conseil d'administration puis de l'Assemblée Générale. Le Comité de nomination et rémunération comparera la rémunération des administrateurs par rapport à des sociétés similaires afin d'assurer sa compétitivité. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'administration ainsi qu'à ses divers Comités.

La rémunération globale des administrateurs non-exécutifs a été revue et approuvée par l'Assemblée Générale des Actionnaires tenue le 26 mai 2016 et se compose d'une rémunération annuelle fixe d'un montant de 20 000 € pour les administrateurs non-exécutifs (à l'exception de M. Jean-Jacques Verdickt) et de 40 000 € pour le président du Conseil d'administration. Cette rémunération est complétée (i) par une rémunération annuelle fixe d'un montant de 5 000 € pour les membres du Comité d'audit (à l'exception de M. Jean-Jacques Verdickt), à majorer de 5 000 € si l'administrateur concerné est le président du Comité et (ii) par une rémunération annuelle fixe d'un montant de 5 000 € pour l'appartenance au Comité de nomination et rémunération, à majorer de 5 000 € si l'administrateur concerné est le président du Comité. Toute modification de ces honoraires sera soumise à l'approbation de l'Assemblée Générale. Les administrateurs exécutifs ne recevront aucune rémunération spécifique afférente à leur appartenance au Conseil d'administration.

La rémunération totale des administrateurs indépendants s'élève à 223 334 € pour l'année 2017. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la rémunération des administrateurs indépendants.

	Rémunération
<b>Administrateurs non-exécutifs</b>	<b>€</b>
Wagram Invest SA avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac	35 000
Chris Buyse	35 000
Paul Magrez	30 000
Magenta Tree BVBA avec comme représentant permanent Thierry François	25 000
Swinson SNC Management & Consult avec comme représentant permanent Steve Swinson	21 667
Roland Baron	20 000
SFPI SA avec comme représentant permanent Jean-Paul Prieels	20 000
Castanea Management Limited avec comme représentant permanent Damian Marron	11 667
Dirk Dembski	10 000
Marc Nolet de Brauwere van Steeland	10 000
Wim Goemaere BVBA avec comme représentant permanent Wim Goemaere	5 000
Jean-Jacques Verdickt	0

Sur une base individuelle, une rémunération de 24 000 € a été versée à M. Roland Baron pour son rôle de consultant Chief Scientific Officer pour la Société.

La rémunération totale des administrateurs indépendants s'élève à 223 750 € pour l'année 2018. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la rémunération des administrateurs indépendants.

	Rémunération
<b>Administrateurs non-exécutifs</b>	<b>€</b>
Innsote SA avec comme représentant permanent Jean Stéphanne	45 000
Wagram Invest SA avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac	26 250
Roland Baron	20 000
Marc Alexander Initiative & Advisory GmbH avec comme représentant permanent Dirk Dembski	10 000
Jean-Paul Prieels	20 000
Castanea Management Limited avec comme représentant permanent Damian Marron	20 000
Chris Buyse	17 500
Claudia D'Augusta	15 833
Paul Magrez	15 000
Magenta Tree BVBA avec comme représentant permanent Thierry François	12 250
Swinson SNC Management & Consult avec comme représentant permanent Steve Swinson	6 667
Wim Goemaere BVBA avec comme représentant permanent Wim Goemaere	5 000

Sur une base individuelle, une rémunération de 24 000 € a été versée à M. Roland Baron pour son rôle de consultant Chief Scientific Officer pour la Société.

Tous les administrateurs percevront un remboursement des dépenses qu'ils auront effectivement encourues pour participer aux réunions du Conseil d'administration.

Il n'y a aucun prêt en cours de la Société aux membres du Conseil d'administration. Il n'existe aucun contrat de travail ou de services stipulant des délais de préavis ou des indemnités entre la Société et les administrateurs non exécutifs.

Aussi, tout accord, pris ou prolongé le ou après le 3 mai 2010, entre la Société et un directeur non exécutif, qui allouerait une rémunération variable, doit être soumis pour accord à l'Assemblée Générale des Actionnaires suivante.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des positions importantes détenues directement ou indirectement le 31 décembre 2017 des actions par les membres non-exécutifs du Conseil d'administration. L'aperçu doit être lu conjointement avec les notes mentionnées ci-dessous :

Actions		
Administrateurs non-exécutifs	Nombre	%*
Wagram Invest SA avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac (président) <sup>39</sup>	314 730	4,59 %
Chris Buyse <sup>40</sup>	0	0,00 %
Paul Magrez	0	0,00 %
Magenta Tree BVBA avec comme représentant permanent Thierry François	0	0,00 %
Swinson SNC Management & Consult avec comme représentant permanent Steve Swinson	0	0,00 %
Roland Baron	1 750	0,03 %
SFPI SA avec comme représentant permanent Jean-Paul Prieels <sup>41</sup>	401 406	5,86 %
Castanea Management Limited avec comme représentant permanent Damian Marron	0	0,00 %
Dirk Dembski	0	0,00%
Marc Nolet de Brauwere van Steeland	166 562	2,43 %
Wim Goemaere BVBA avec comme représentant permanent Wim Goemaere	0	0,00 %
Jean-Jacques Verdickt <sup>42</sup>	177 892	2,60 %

\* le dénominateur = 6 849 654 actions au 31 décembre 2017

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principales positions détenues directement ou indirectement à la date du document concernant les actions détenues par les membres non exécutifs du conseil d'administration. La vue d'ensemble doit être lue avec les notes mentionnées ci-dessous :

Actions		
Administrateurs	Nombre	%*
Innsote SA avec comme représentant permanent Jean Stéphane	4 712	0,06%
Wagram Invest SA avec comme représentant permanent Michel Helbig de Balzac <sup>43</sup>	314 730	3,82%
Roland Baron	1 750	0,02%

\* le dénominateur = 8 246 056 actions au 14 novembre 2018

A la date du document, aucun des administrateurs indépendants et non-exécutifs ne détiennent des warrants.

<sup>39</sup> Via Naussica Ventures SCA et Business Angels Fund I SCA

<sup>40</sup> Via LSRP VZW

<sup>41</sup> Toutes les actions détenues par SFPI SA

<sup>42</sup> Via JJ Verdickt & consorts

<sup>43</sup> Via Naussica Ventures SCA et Business Angels Fund I SCA

## 12.9.2.2 Rémunération du CEO, des autres administrateurs exécutifs et de l'équipe de direction

### 12.9.2.2.1 Politique de rémunération

La rémunération applicable en 2017 pour les administrateurs et les membres de l'équipe de direction sont en concordance avec les niveaux de rémunération dans des entreprises comparables pour des fonctions du même niveau. Pour 2018, la Société n'a pas l'intention de modifier considérablement cette politique.

Les éléments clés de cette politique peuvent être résumés comme suit :

- La Société veut offrir une rémunération compétitive afin de permettre le recrutement, la rétention et la motivation des experts et des professionnels qualifiés, en fonction de l'étendue de leurs responsabilités.
- La rémunération sera structurée de façon à permettre de lier une partie de la rémunération à la performance individuelle et à la performance de la Société ainsi que d'aligner autant que possible l'intérêt de l'individu avec l'intérêt de la Société et celui de ses actionnaires.
- À cette fin, des indicateurs de performance (entreprise et/ou individuel) ont été convenus à l'avance. Ces indicateurs peuvent être opérationnels ou financiers en nature (progrès dans les programmes cliniques et précliniques, gestion des paramètres financiers, réalisation de collaborations ou conclusions de nouvelles subventions, activités relationnelles avec les investisseurs, questions de conformité et approbations réglementaires, réussite des audits).
- La rémunération variable sera pour partie en liquidités et pour partie en actions, bons de souscription ou autres instruments permettant d'acquérir des actions via des régimes qui doivent être approuvés par l'assemblée annuelle des actionnaires.
- La rémunération variable ne sera versée que lorsque les indicateurs de performance convenus à l'avance seront effectivement remplis. Le comité de rémunération évaluera la réalisation des critères de performance et fera une proposition à l'égard de la rémunération variable.
- Les statuts de la Société permettent explicitement de s'écarter de ce qui a été défini à l'article 520ter du Code belge des Sociétés (par décision de l'Assemblée Générale du 5 février 2015). L'article 520ter stipule que : « Sauf dispositions statutaires contraires ou approbation expresse par l'Assemblée Générale des Actionnaires, un quart au moins de la rémunération variable d'un administrateur exécutif dans une société dont les actions sont admises à la négociation sur un marché visé à l'article 4 doit être basé sur des critères de prestation prédéterminés et objectivement mesurables sur une période d'au moins 2 ans, et un autre quart au moins doit être basé sur des critères de prestation prédéterminés et objectivement mesurables sur une période d'au moins trois ans. L'obligation établie à l'alinéa précédent n'est pas d'application si la rémunération variable ne dépasse pas un quart de la rémunération annuelle. »
- Conformément à l'article 554 du Code belge des Sociétés, qui s'applique aux accords conclus ou prolongés après le 3 mai 2010 avec les dirigeants, une telle convention prévoyant une indemnité de départ qui dépasse les 12 mois de rémunération, ou sur l'avis motivé du comité de rémunération, dépasse les 18 mois de rémunération, doit recueillir l'approbation préalable de la première Assemblée Générale ordinaire qui suit. Toute proposition d'accorder une indemnité de départ plus élevée doit être communiquée au comité d'entreprise (ou à d'autres organismes ou personnes désignés représentant les employés, s'il n'existe pas de comité ; c'est à dire, les représentants des salariés au sein du comité pour la prévention et la protection au travail ou, en l'absence de ce comité, à la délégation syndicale) au moins 30 jours avant la publication de l'avis de convocation de la prochaine réunion générale annuelle des actionnaires, qui peut ensuite donner son avis à la réunion générale annuelle des

actionnaires, au plus tard le jour de la publication de l'avis de convocation de la réunion générale annuelle des actionnaires. Cet avis est publié sur le site Web de la Société.

- Conformément à l'article 520bis du Code belge des Sociétés, les critères qui rendent variable l'attribution d'une rémunération à un administrateur exécutif font, depuis le 1er janvier 2011, l'objet d'une mention les reprenant de manière expresse dans les clauses contractuelles qui régissent la relation juridique concernée. Le paiement de cette rémunération variable ne peut être effectué que si les critères ont été atteints pour la période indiquée. En cas de méconnaissance des alinéas précédents, ces rémunérations variables ne sont pas prises en considération dans le calcul de l'indemnité de départ.
- À cette date, la Société n'a pas connaissance d'un plan de pension spécifique prévu pour le CEO ni pour d'autres membres de l'Équipe de direction.

Conformément à l'article 96, §3 du Code belge des Sociétés, ce rapport de rémunération inclut le montant de la rémunération ainsi que d'autres avantages accordés au CEO de la Société, sur base d'une répartition.

Suite à sa démission en tant que CEO, il a été convenu qu'Enrico Bastianelli continuerait à fournir un soutien à la Société jusqu'au 11 avril 2017. Pour ces services, un montant total de 137 000 € sera versé pour la période allant du 10 octobre 2016 au 11 avril 2017. En outre, il a également perçu, sur la période allant du 10 octobre 2016 au 26 novembre 2016, un montant de 26 000 € pour des honoraires en tant que « Médecin Gestionnaire ». Aucune indemnité de départ ne sera versée. Pour la période allant du 11 avril 2017 au 10 octobre 2017, un montant de 137 000 € sera perçu comme indemnité de non-concurrence.

Au cours de l'exercice 2017, Bone Therapeutics a versé une rémunération totale de 355 000 € de rémunération à Thomas Lienard SPRL en sa qualité de CEO. Elle comprend :

- Une rémunération fixe de 265 000 € ;
- Une composante variable de 74 000 € pour la réalisation des objectifs en 2017 ;
- Autres, pour une valeur de 16 000 € (voiture et police d'assurance vie).

L'équipe de direction (sans tenir compte du CEO) en place en 2017 était composée comme suit :

- Wim Goemaere BVBA, représenté par Wim Goemaere, CFO jusqu'au 30 septembre 2017 ;
- Finsys Management SPRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek, CFO à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2017 ;
- B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS) SPRL, représenté par Benoit Champluvier, CTMO ;
- Enrico Bastianelli SPRL, représenté par Valérie Gangji, CMO jusqu'au 6 mars 2017 ;
- Guy Heynen, CCRO ;
- Nora Meskini, Directeur des opérations cliniques

Actuellement, tous les membres de l'Équipe de direction sont engagés sur la base d'un contrat de service, à l'exception de Nora Meskini, directeur des opérations cliniques qui est employée dans le cadre d'un contrat de travail régulier. Les contrats avec les membres de l'équipe de direction peuvent tous être résiliés à tout moment, sous réserve de certaines périodes de préavis pré convenues et n'excédant pas 12 mois, qui peuvent, à la discrétion de la Société, être remplacées par un paiement compensatoire correspondant.

Le montant total des honoraires versés aux membres de l'équipe de direction (excepté le CEO) s'élève à 1 140 000 € hors partie variable en 2017 (coûts totaux de l'entreprise, hors TVA et compensations basées sur le marché des actions).

Cela inclut :

- Une rémunération fixe de 1 018 000 € ;
- Une composante variable de 93 000 € pour la réalisation des objectifs en 2017 ;
- Autres, pour une valeur de 29 000 € (voiture et police d'assurance vie).

L'Équipe de direction ne possède aucune action de la Société en date du 31 décembre 2017, mais détient 59 800 warrants. La Société a octroyé à Thomas Lienard SPRL 24 000 warrants à fin 2016. Ces warrants ont été acceptés le 13 février 2017.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des actions et des warrants détenus pour les membres de l'équipe de direction au 31 décembre 2017.

Managers	Actions		Warrants	
	Nombre	%	Nombre	%*
Thomas Lienard SPRL	-	-	24 000	0,34 %
B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS)	-	-	16,000	
Guy Heynen	-	-	20 000	0,28 %

\* calculé en pourcentage sur l'ensemble des actions et des bons de souscription en circulation (7 016 954 qui correspond à 6 849 654 actions et 167 300 warrants) au 31 décembre 2017

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des actions et des warrants détenus pour les membres de l'équipe de direction à la date du Document d'enregistrement.

Managers	Actions		Warrants	
	Nombre	%	Nombre	%*
Thomas Lienard SPRL	-	-	24 000	0,28 %
Finsys Management SPRL	2 880	0,03%	-	-
B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS)	-	-	16,000	0,19%
Guy Heynen	-	-	20 000	0,24 %

\* calculé en pourcentage sur l'ensemble des actions et des bons de souscription en circulation (8 477 846 qui correspond à 8 310 546 actions et 167 300 warrants) au 12 décembre 2018

Tous les warrants mentionnés ci-dessus ont été acceptés. Ils ont tous été acquis.

Guy Heynen, CCRO, a reçu 20 000 bons de souscription du plan C. Thomas Lienard SPRL et B. Champluvier Management and Consulting Services (BCMCS) ont reçu 40,000 bons de souscription du plan A. Les conditions d'acquisition et les autres conditions de ces plans de bons de souscription sont expliquées à la section 15.4 du présent document.

### 12.9.2.3 Dispositions de départ et des paiements

- Thomas Lienard

La convention de management entre Thomas Lienard SPRL et la Société est tacitement renouvelée sur une base annuelle pour un maximum de cinq années. La Société et Thomas Lienard SPRL peuvent résilier la convention de management au moyen d'un préavis de six mois. De plus, la Société peut résilier la convention

de management avec effet immédiat et sans paiement d'aucune indemnité dans le cas où Thomas Lienard SPRL commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management. Thomas Lienard SPRL peut résilier la convention de management avec effet immédiat dans le cas où la Société commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management, auquel cas il recevra une indemnité correspondant à six mois d'honoraires. En outre, dans le cas d'un changement de contrôle de la Société, la Société doit verser une indemnité correspondant aux honoraires d'une année à Thomas Lienard SPRL si la convention de management est résiliée dans l'année du changement de contrôle, à moins que Thomas Lienard SPRL commette une grave violation de ses obligations en vertu de la convention de management. Cette indemnité dans le cas d'un changement de contrôle sera également due dans le cas où les services à fournir par Thomas Lienard SPRL en vertu de la convention de management sont unilatéralement et substantiellement réduits dans les deux ans du changement de contrôle et si Thomas Lienard SPRL met fin au contrat de management en raison de cette réduction.

La convention de management prévoit également une clause de non-concurrence empêchant Thomas Lienard SPRL et Thomas Lienard de se livrer à des activités dans l'Union européenne ou aux États-Unis similaires à celles poursuivies par la Société ou SCTS pendant la durée du contrat de management ou pour une période de trois ans après la résiliation de la convention de gestion.

- Jean-Luc Vandebroek

La convention de management entre Finsys Management SPRL et la Société est tacitement renouvelée sur une base annuelle pour un maximum de cinq années. La Société et Finsys Management SPRL peuvent résilier la convention de management au moyen d'un préavis de six mois. De plus, la Société peut résilier la convention de management avec effet immédiat et sans paiement d'aucune indemnité dans le cas où Finsys Management SPRL commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management. Finsys Management SPRL peut résilier la convention de management avec effet immédiat dans le cas où la Société commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management, auquel cas il recevra une indemnité correspondant à six mois d'honoraires. En outre, dans le cas d'un changement de contrôle de la Société, la Société doit verser une indemnité correspondant aux honoraires d'une année à Finsys Management SPRL si la convention de management est résiliée dans l'année du changement de contrôle, à moins que Finsys Management SPRL commette une grave violation de ses obligations en vertu de la convention de management. Cette indemnité dans le cas d'un changement de contrôle sera également due dans le cas où les services à fournir par Finsys Management SPRL en vertu de la convention de management sont unilatéralement et substantiellement réduits dans les deux ans du changement de contrôle et si Finsys Management SPRL met fin au contrat de management en raison de cette réduction.

La convention de management prévoit également une clause de non-concurrence empêchant Finsys Management SPRL et Jean-Luc Vandebroek de se livrer à des activités dans l'Union européenne ou aux États-Unis similaires à celles poursuivies par la Société ou SCTS pendant la durée du contrat de management ou pour une période de trois ans après la résiliation de la convention de gestion.

- Benoit Champluvier

La convention de management entre B. Champluvier Management and Consulting Services SPRL (BCMCS SPRL) et la Société est tacitement reconduite annuellement pour une durée maximale de cinq ans. Tant la Société que BCMCS SPRL peuvent résilier le contrat de management en respectant un délai de préavis de six mois. En outre, la Société peut résilier le contrat de management avec effet immédiat et sans versement d'indemnité dans le cas où BCMCS SPRL commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management. BCMCS SPRL peut résilier le contrat de management avec effet immédiat dans le cas où la Société commettrait un manquement grave aux obligations qui lui incombent en vertu de la convention de management, auquel cas il recevra une indemnité correspondante à six mois.

La convention de management prévoit également une clause de non-concurrence empêchant personnellement BCMCS SPRL et Benoit Champluvier de s'engager dans toute activité dans l'Union européenne ou aux États-

Unis qui soit similaire à celles poursuivies par la Société ou SCTS pendant la durée du contrat de management ou pour une période de trois ans après la fin de la convention de gestion.

- Guy Heynen

Aucune règle spécifique ne s'applique au contrat de Guy Heynen à l'exception un préavis écrit de 30 jours en termes de résiliation.

- Linda Lebon

La convention de management entre Lebon Regulatory Science Strategy SPRL et la Société est tacitement reconduite annuellement pour une durée maximale de cinq ans. Tant la Société que Lebon Regulatory Science Strategy SPRL peuvent résilier le contrat de management en respectant un délai de préavis de six mois. En outre, la Société peut résilier le contrat de management avec effet immédiat et sans versement d'indemnité dans le cas où Lebon Regulatory Science Strategy SPRL commet un manquement grave à ses obligations en vertu de la convention de management. Lebon Regulatory Science Strategy SPRL peut résilier le contrat de management avec effet immédiat dans le cas où la Société commettrait un manquement grave aux obligations qui lui incombent en vertu de la convention de management, auquel cas il recevra une indemnité correspondante à six mois.

La convention de management prévoit également une clause de non-concurrence empêchant Lebon Regulatory Science Strategy SPRL et Linda Lebon de se livrer à des activités dans l'Union européenne ou aux États-Unis similaires à celles poursuivies par la Société ou SCTS pendant la durée du contrat de management ou pour une période de trois ans après la résiliation de la convention de gestion.

- Yves Geysels

Yves Geysels a un contrat de travail avec la Société. En cas de résiliation du contrat de travail, les dispositions légales du droit belge s'appliquent.

#### 12.9.2.4 Disposition de récupération

Il n'y a pas de dispositions permettant à la Société de récupérer toute rémunération variable versée au CEO ni aux autres membres de l'équipe de direction.

## 13 TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES

### 13.1.1 Généralités

Chaque administrateur et membre de l'équipe de direction est encouragé à gérer ses affaires personnelles et professionnelles de manière à éviter les conflits d'intérêts directs et indirects avec la Société. La Charte de gouvernance d'entreprise prévoit des procédures spéciales permettant de traiter les conflits éventuels.

### 13.1.2 Conflits d'intérêts des membres du Conseil d'administration

Il y a un conflit d'intérêts lorsqu'un administrateur a un intérêt financier direct ou indirect opposé à celui de la Société. Conformément à l'article 523 du Code des sociétés, un administrateur d'une société anonyme *qui « a, directement ou indirectement, un intérêt d'ordre économique dans une décision ou une opération dans le cadre du conseil d'administration »* est tenu de suivre une procédure particulière. Si les membres du conseil d'administration, ou de l'équipe de direction ou de leurs représentants permanents sont confrontés à des conflits d'intérêts possibles découlant d'une décision ou d'une transaction de la Société, ils doivent en informer le président du conseil de celle-ci dès que possible. Les conflits d'intérêts comprennent les intérêts contradictoires de propriété, les intérêts fonctionnels ou politiques ou d'intérêts impliquant des membres de la famille (jusqu'au second degré).

Si l'article 523 du Code belge des sociétés est applicable, le membre du conseil impliqué doit s'abstenir de participer aux délibérations et au vote concernant les points de l'ordre du jour touchés par ce conflit d'intérêts.

Voici un aperçu des réunions du Conseil d'administration dans lequel le conflit de la procédure d'intérêt a été appliqué.

#### 13.1.2.1 Réunion du Conseil d'administration du 21 février 2017

Avant le début de la délibération, Thomas Lienard SPRL, avec comme représentant permanent Thomas Lienard et Wim Goemaere BVBA, avec comme représentant permanent Wim Goemaere, déclarent qu'ils ont un conflit d'intérêts potentiel, tel que défini à l'article 523 du Code des sociétés.

Ce conflit d'intérêts résulte du fait que Thomas Lienard SPRL et Wim Goemaere BVBA sont respectivement le CEO et le CFO de la Société et les bénéficiaires du bonus pour lequel le Conseil doit déterminer les objectifs à atteindre.

#### Justification de la décision à prendre :

Le Conseil est d'avis que la rémunération variable est un élément important d'une politique de ressources humaines qui soit incitative et motivante pour le management, et que le choix d'objectifs adéquats et ambitieux en ligne avec les choix stratégiques de la Société est essentiel pour aligner les intérêts du management avec les intérêts de la Société.

#### Conséquence financière pour la Société :

Le Conseil ne se prononce pas sur le montant maximum du bonus annuel, qui a été convenu avec les bénéficiaires précédemment, mais uniquement sur les objectifs à atteindre pour obtenir le bonus 2015. La décision n'a donc pas d'impact financier supplémentaire pour la Société, mais déterminera uniquement les conditions de l'octroi de celui-ci.

#### Intérêt social

Au vu des arguments mentionnés ci-dessus, le Conseil est d'avis que les décisions à prendre sont prises dans le cadre de l'intérêt social de la Société. Les deux administrateurs précités ne participent pas aux délibérations ni au vote. Conformément à l'article 523 du Code des sociétés, le commissaire de la Société sera informé de ces situations de conflits d'intérêts.

### **Délibérations et décisions**

Évaluation des objectifs 2016 et des objectifs 2017

Le président du Comité de Nomination et de Rémunération a rappelé aux autres administrateurs non-exécutifs les objectifs de 2016 du CEO et du CFO et a présenté les recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération concernant (i) la réalisation des objectifs pour 2016 et (ii) les objectifs communs et personnels pour 2017, telles qu'envoyées aux administrateurs non-exécutifs avant la réunion. Le Conseil a approuvé les recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération.

#### 13.1.2.2 Réunion du Conseil d'administration du 25 avril 2018

Avant le début de la délibération, Thomas Lienard SPRL, avec comme représentant permanent Thomas Lienard déclare qu'il a un conflit d'intérêts potentiel, tel que défini à l'article 523 du Code des sociétés.

Ce conflit d'intérêts résulte du fait que Thomas Lienard SPRL, CEO de la Société et le bénéficiaire du bonus pour lequel le Conseil doit déterminer les objectifs à atteindre.

#### Justification de la décision à prendre :

Le Conseil est d'avis que la rémunération variable est un élément important d'une politique de ressources humaines qui soit incitative et motivante pour le management, et que le choix d'objectifs adéquats et ambitieux en ligne avec les choix stratégiques de la Société est essentiel pour aligner les intérêts du management avec les intérêts de la Société.

#### Conséquence financière pour la Société :

Le Conseil ne se prononce pas sur le montant maximum du bonus annuel, qui a été convenu avec les bénéficiaires précédemment, mais uniquement sur les objectifs à atteindre pour obtenir le bonus 2017. La décision n'a donc pas d'impact financier supplémentaire pour la Société, mais déterminera uniquement les conditions de l'octroi de celui-ci.

#### Intérêt social

Au vu des arguments mentionnés ci-dessus, le Conseil est d'avis que les décisions à prendre sont prises dans le cadre de l'intérêt social de la Société. Les deux administrateurs précités ne participent pas aux délibérations ni au vote. Conformément à l'article 523 du Code des sociétés, le commissaire de la Société sera informé de ces situations de conflits d'intérêts.

### **Délibérations et décisions**

Évaluation des objectifs 2017 et des objectifs 2018

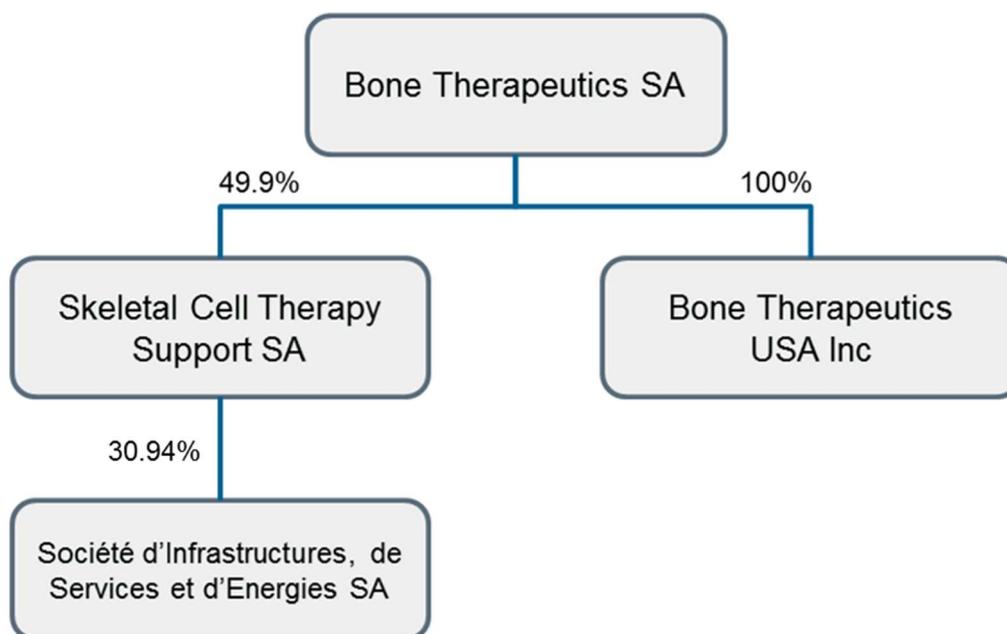
Le président du Comité de Nomination et de Rémunération a rappelé aux autres administrateurs non-exécutifs les objectifs de 2017 du CEO et a présenté les recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération concernant (i) la réalisation des objectifs pour 2017 et (ii) les objectifs communs et personnels pour 2018, telles qu'envoyées aux administrateurs non-exécutifs avant la réunion. Le Conseil a approuvé les recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération.

### 13.1.3 Conflits d'intérêts existants avec des membres du Conseil d'administration et de l'équipe de direction

Actuellement, la Société n'a connaissance d'aucun conflit d'intérêts des autres membres du Conseil d'administration au sens de l'article 523 du Code des sociétés, qui n'ait pas été porté à la connaissance du Conseil d'administration. À l'exception de certains conflits d'intérêts liés aux rémunérations, la Société ne prévoit aucun autre conflit d'intérêts dans un avenir proche.

### 13.1.4 Opérations avec des parties liées

À la date du Document d'enregistrement, la Société dispose des filiales suivantes :



#### 13.1.4.1 Transactions avec SCTS

La Société a accordé à SCTS trois licences personnelles libres de redevances et non cessibles afin d'utiliser, d'exécuter, de développer et de fabriquer des produits au nom de la Société. La Société a accordé une première licence à SCTS sur la technologie couverte par la famille de brevet ULB-028 dans le cadre des accords PROFAB et EXCIP conclus par la Société et SCTS (à savoir, l'accord de recherche et de développement conclu entre la Société, SCTS et la Région). La Société a accordé une seconde licence à SCTS sur la technologie couverte par les familles de brevet BPBONE-001 et 002 dans le cadre de l'accord JTA PROD (à savoir, l'accord de recherche et de développement conclu entre la Société, SCTS et la Région). La Société a également accordé une troisième licence à SCTS sur la technologie couverte par les familles de brevet BONE-001 dans le cadre des accords MO SELECT et CRYOFIN (à savoir, l'accord de recherche et de développement conclu entre la Société, SCTS et la Région).

Comme la Société et SCTS fonctionnent étroitement ensemble, notamment par le fait que les deux sociétés occupent le même bâtiment (détenu par SCTS) et que le personnel employé par SCTS est géré par un dispositif de consultation sur des projets d'administration et de recherche pour le compte de Bone Therapeutics, des accords ont été mis en place pour régir cette relation et une unité de TVA a été mise en place entre les deux sociétés (en vigueur à compter du 1er janvier 2016).

#### 13.1.4.2 Transactions avec Bone Therapeutics USA Inc.

Dans le cours de l'année 2017 et 2018, toutes les dépenses liées à toutes les activités exécutées par Bone Therapeutics USA Inc. ont été refacturées à la Société au 30 juin 2018.

#### 13.1.4.3 Transactions avec SISE

SISE loue un terrain à SCTS conformément à un bail de longue durée (99 ans) et fournit certains services d'infrastructure et de Maintenance à la Société et à SCTS.

#### 13.1.4.4 Transactions avec la Région wallonne

En vertu de la relation entre la Région wallonne et certains actionnaires de la Société et de l'ampleur du financement perçu, la Société estime que le gouvernement est une partie liée. La Société (et SCTS) a obtenu un certain nombre de facilités de crédit par l'intermédiaire de bureaux régionaux d'investissement tels que Sambrinvest SA, Fonds de Capital à Risque SA, Novallia SA et Sofipôle SA. De même, depuis sa formation et jusqu'au 31 décembre 2017, la Société a bénéficié d'un soutien financier non dilutif de la Région wallonne s'élevant à un montant global de 31,28 M€ sous la forme d'avances de trésorerie et de subventions recouvrables.

#### 13.1.4.5 Transactions avec l'équipe de direction

Il n'y a pas eu de transactions avec l'équipe de direction en 2017.

Pour plus d'informations sur la rémunération de l'équipe de direction, veuillez vous référer à la Section 12.8.2.2 « Rémunération du CEO, des autres administrateurs exécutifs et de l'équipe de direction.

#### 13.1.5 *Transactions avec des sociétés liées*

L'article 524 du Code des sociétés prévoit une procédure spéciale concernant les opérations intra-groupes ou avec des parties liées. La procédure ne s'applique pas aux opérations ou décisions dans le cours normal des affaires intervenant dans des conditions normales de marché ni à toute opération ou décision représentant moins de 1 % de l'actif net consolidé de la Société.

## 14 PERSONNEL

### 14.1 Nombre d'employés

Au 31 décembre 2017, la Société emploie 94 employés au total. Le tableau ci-dessous montre l'évolution depuis 2014 et ne prend pas en compte les intérimaires et les membres de l'équipe de direction :

Au décembre	31	2014		2015		2016		2017	
		BT	SCTS	BT	SCTS	SCTS	BT	BT	SCTS
<b>R&amp;D</b>		34	35	57	37	57	35	53	31
<b>Administration</b>		2	1	5	2	4	5	6	4
<b>Total</b>		36	36	62	39	61	40	59	35
<b>Total pour BT et SCTS</b>		<b>72</b>		<b>101</b>		<b>101</b>		<b>94</b>	

Afin de faire face à sa croissance, la Société prévoit de recruter du personnel supplémentaire pour tous ses départements et en particulier dans le département clinique, production et préclinique.

30 % des employés ont obtenu un doctorat. Les domaines scientifiques de spécialisation comprennent la biologie cellulaire et moléculaire, les sciences pharmaceutiques, la médecine vétérinaire, la physiologie et les sciences de la vie. Le personnel est représenté par onze nationalités.

### 14.2 Accord prévoyant une participation des employés dans le capital de la Société

La Société a créé un plan de warrants pour les employés. Pour plus d'informations sur le plan A de warrants, veuillez vous référer à la section 15.4.2.1.

## 15 ACTIONS ET ACTIONNAIRES

### 15.1 Historique du capital — Augmentation de capital et émission d’actions

#### 15.1.1 Titres émis par la Société

A la date du présent document, le capital de la Société s’élève à 12 531 511,76 € représenté par 8 310 546 actions ordinaires sans mention de valeur nominale.

La Société a émis 524 760 warrants donnant le droit de souscrire un nombre égal d’actions. À la date de ce Document d’enregistrement, 167 300 warrants ont été accordés.

Le 7 mars 2018, la Société a émis 389 OCs et 7 391 warrants associés dans el cadre d’un placement privé.

#### 15.1.2 Historique du capital

Lors de la constitution de la Société (alors sous la forme d’une société privée à responsabilité limitée) le 16 juin 2006, le capital social s’élevait à 18 550 €, représenté par 1 855 actions d’une valeur nominale de 10 € dont un tiers a été payé en espèces.

Le 5 septembre 2006, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d’un montant de 356 450,00 € avec l’émission de 35 645 actions sans mention de valeur nominale, dont un tiers a été payé en espèces. À la suite de l’augmentation de capital, le capital social de la Société s’élevait à 375 000 € et était représenté par 37 500 actions.

Le 7 mars 2007, la Société a été convertie en une société anonyme et le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d’un montant de 525 000,00 € avec l’émission de 52 500 actions sans mention de valeur nominale, dont deux tiers ont été payés en espèces. Lors de l’augmentation de capital, deux catégories d’actions ont été créées. Dans ce cadre, les actions existant avant l’augmentation de capital susmentionnée ont été classées dans la catégorie A, et toutes les actions émises en vertu de l’augmentation de capital susvisée ont été classées dans la catégorie B. La valeur nominale des actions de la catégorie A a été annulée et toutes les actions de catégorie A ont été libérées en espèces à concurrence de deux tiers. À la suite de l’augmentation de capital, le capital social de la Société s’élevait à 900 000,00 € et était représenté par 90 000 actions (dont 37 500 actions de catégorie A et 52 500 actions de catégorie B).

Le 12 novembre 2008, les catégories d’actions existantes ont été supprimées et le capital social a été augmenté par un apport en nature d’un montant de 84 800,00 € avec émission de 8 480 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 73,11 € par action (dont 10 € en capital et 63,11 € en prime d’émission). La prime d’émission globale s’élevait à 535,000 € et a été ensuite incluse dans le capital social via une autre augmentation de capital sans émission de nouvelles actions. À la suite de ces deux augmentations de capital, le capital social de la Société s’élevait à 1 520 000 € et était représenté par 98 480 actions.

Le même jour, le capital social a encore été augmenté par un apport en numéraire d’un montant de 650 197,96 € avec l’émission de 42 126 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 91,39 € par action (dont 15,43 € en capital et 75,96 € en prime d’émission). La prime d’émission globale s’élevait à 3 199 802,04 € et a été ensuite incluse dans le capital social via une autre augmentation de capital sans émission de nouvelles actions. À la suite de ces deux augmentations de capital, le capital social de la Société s’élevait à 5 370 000 € et était représenté par 140 606 actions.

Le 13 janvier 2011, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d’un montant de 992.825,00 € avec l’émission de 25 997 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 160 € par action (dont 38,19 € en capital et 121,81 € en prime d’émission). La prime d’émission globale s’élevait à 3 166 695,00 €. À la suite de l’augmentation de capital, le capital social de la Société s’élevait à 6 362 825,00 € et était représenté par 166 603 actions.

Le 24 novembre 2011, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d’un montant de 580 258,86 € avec l’émission de 15 194 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 160 € par action (dont 38,19 € en capital et 121,81 € en prime d’émission). La prime d’émission globale s’élevait à 1 850 781,14 €. À la suite de l’augmentation de capital, le capital social de la Société s’élevait à

6 943 083,86 € et était représenté par 181 797 actions. Le même jour, la Société a approuvé un plan d'options sur actions, avec l'émission d'un pool de 12 000 warrants au bénéfice du personnel clé de la Société.

Le 27 novembre 2012, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d'un montant de 1 473 790,29 € avec émission de 38 591 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 65,79 € par action (dont 38,19 € en capital et 27,60 € en prime d'émission). La prime d'émission globale s'élevait à 1 065 111,60 €. À la suite de l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à 8 416 874,47 € et était représenté par 220 388 actions. Le même jour, la Société a émis deux warrants anti-dilutifs à l'attention de 32 actionnaires à la suite d'un accord entre les actionnaires existants, dont le premier a été exercé le même jour, et le capital social a été augmenté à la suite de cet exercice d'un montant de 32 euros cent avec émission de 71 772 actions, et dont le second a été annulé par la suite (voir ci-dessous). À la suite de l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à 8 416 874,47 € et était représenté par 292 160 actions.

Le 10 juin 2013, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d'un montant de 870 732 € avec l'émission de 22 800 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 65,79 € par action (dont 38,19 € en capital et 27,60 € en prime d'émission). La prime d'émission globale s'élevait à 629 280,00 €. À la suite de l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à 9 287 606,47 € et était représenté par 314 960 actions.

Le 24 février 2014, les actionnaires de la Société ont décidé d'un fractionnement des actions en divisant par 10 les 314 960 actions, sans mention de valeur nominale, représentant chacune 1/314.960<sup>e</sup> du capital social de la Société et ont ainsi créé 3 149 600 actions sans mention de valeur nominale, représentant chacune 1/3.149.600<sup>e</sup> du capital social de la Société. Le même jour, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d'un montant de 580 488 € avec émission de 152 000 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 6,579 € par action (dont 3,819 € en capital et 2,760 € en prime d'émission). La prime d'émission globale s'élevait à 419 520,00 €. À la suite de l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à 9 868 094,47 € et était représenté par 3 301 600 actions.

Le 10 juillet 2014, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire d'un montant de 598 208,16 € avec émission de 156 640 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 6,579 € par action (dont 3,819 € en capital et 2,760 € en prime d'émission). La prime d'émission globale s'élevait à 432 326,40 €. À la suite de l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à 10 466 302,63 € et était représenté par 3 458 240 actions.

Le 18 décembre 2014, l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires de la Société a décidé d'annuler le second warrant anti-dilutif émis le 27 novembre 2012, à la suite d'une renonciation notifiée par ses propriétaires.

Le 8 janvier 2015, l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires de la Société a décidé d'annuler le plan d'options sur actions (et le solde du pool de 12 000 warrants) émis le 24 novembre 2011.

Le 5 février 2015, via un IPO de 2 013 000 nouvelles actions, la Société a pu lever un montant total de 32,2 M€. Le capital social a été augmenté par une contribution en cash d'un montant de 6 078 000 € avec émission de 2 013 000 actions. La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à 26 122 000 €.

Le même jour, le capital social a également été augmenté par la conversion de 10 350 Obligations Convertibles (avec une valeur de 1 000 € pièce) émises par l'Assemblée Générale des Actionnaires des 18 décembre 2014 et 8 janvier 2015. Le capital social a été augmenté par une contribution en cash de 3 253 000 € par l'émission de 1 077 000 actions. La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à 7 097 000 €.

Le 11 février 2015, le capital social a été augmenté par une contribution en cash d'un montant de 911 663 € par l'émission de 301 870 actions (exercice de l'option de surallocation suite à l'introduction en bourse). La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à 3 918 000 €.

Le 30 octobre 2017, le capital social a été diminué suite à l'incorporation des pertes reportées pour un montant de 6 045 571,41 € sans réduction du nombre d'actions.

Le 7 mars 2018, un montant total de 19,45 M€ de capital engagé a été souscrit lors de l'Offre. Une partie des investisseurs a décidé d'exercer immédiatement des warrants, ce qui se traduit par un produit brut immédiat d'environ 6,58 M€ et 565 773 actions nouvelles à créer, portant le total des actions en circulation de 6 849 654 à 7 415 427 actions ordinaires. Les warrants restants seront exercés moyennant des fonds supplémentaire de 12,87 M€ sur une durée maximale de 19 mois.

Le 9 mars 2018, suite à la conversion des obligations convertibles émises dans le cadre d'un placement privé en date du 7 mars 2018, le capital social a été augmenté par une contribution en cash d'un montant de 1 210 754 € par l'émission de 565 773 actions. La prime d'émission pour cette transaction s'élève à 4 791 588 €.

Le 11 avril 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 94 873 € par l'émission de 44 333 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 297 617 €.

Le 9 mai 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 97 661 € par l'émission de 45 636 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 302 330 €.

Le 6 juin 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 271 682 € par l'émission de 126 954 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 813 304 €.

Le 9 juillet 2018, le capital social a été diminué suite à l'incorporation des pertes reportées pour un montant de 4 830 335,13 € sans réduction du nombre d'actions.

Le 11 juillet 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 152 353 € par l'émission de 100 896 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 887 625 €.

Le 22 août 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 153 572 € par l'émission de 101 703 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 828 873 €.

Le 12 septembre 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 125 771 € par l'émission de 83 292 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 606 706 €.

Le 10 octobre 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 177 413 € par l'émission de 117 492 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 817 557 €.

Le 14 novembre 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 317 588 € par l'émission de 210 323 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 1 187 377 €.

Le 12 décembre 2018, à la suite de la conversion des obligations convertibles placées par placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 97 380 € par l'émission de 64 490 actions. La prime d'émission totale de cette transaction s'élève à 280 120 €.

Voici un résumé chiffré dans le tableau ci-dessous :

Date	Opération	Nombre et catégorie des actions émises	Prix d'émission par action (€) (y compris prime d'émission)	Mouvement de capital (€)	Capital social après l'opération (€)	Nombre d'actions global après l'augmentation de capital
16/06/2006	Constitution	1 855	10	18 550	18 550,00	1 855
05/09/2006	Augmentation de capital	35 645	10	356 450	375 000	37 500
07/03/2007	Augmentation de capital	52 500 B	10	525 000	900 000	37 500 À 52 500 B
12/11/2008	Augmentation de capital	8 480	73,11	84 800	984 800	98 480
12/11/2008	Incorporation de la prime d'émission	Aucun	Sans objet	535 200	1 520 000	98 480
12/11/2008	Augmentation de capital	42 126	91,38	650 197,96	2 170 197,96	140 606
12/11/2008	Incorporation de la prime d'émission	Aucun	Sans objet	3 199 802,04	5 370 000,00	140 606
13/01/2011	Augmentation de capital	25 997	160	992 825	6 362 825	166 603
24/11/2011	Augmentation de capital	15 194	160	580 258,86	6 943 083,86	181 797
27/11/2012	Augmentation de capital	38 591	65,79	1 473 790,29	8 416 874,15	220 388
27/11/2012	Augmentation de capital	71 772	0,01	0 32	8 416 874,47	292 160
10/06/2013	Augmentation de capital	22 800	65,79	870 732,00	9 287 606,47	314 960
24/02/2014	Fractionnement des actions	Aucun	Sans objet	Sans objet	Sans objet	3 149 600
24/02/2014	Augmentation de capital	152 000	6,579	580 488	9 868 094,47	3 301 600
10/07/2014	Augmentation de capital	156 640	6,579	598 206	10 466 302,63	3 458 240
05/02/2015	Augmentation de capital	2 012 500	16,00	6 077 750,00	16 544 052,63	5 470 740
05/02/2015	Conversion obligations convertibles	1 077 039	9,51	3 252 657,78	19 796 710,41	6 547 779
11/02/2015	Exercice de l'option de surallocation	301 875	16,00	911 662,50	20 708 372,90	6 849 654
30/10/2017	Incorporation des pertes	Aucun	Sans objet	6 045 571,41	14 662 801,49	6 849 654
09/03/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	565 773	10,61	1 210 754,22	15 873 555,71	7 415 427
11/04/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	44 333	8,85 (prix moyen)	94 872,62	15 968 428,33	7 459 760
09/05/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	45 636	8,76 (prix moyen)	97 661,04	16 066 089,37	7 505 396
06/06/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	126 954	8,55 (prix moyen)	271 681,56	16 337 770,93	7 632 350
09/07/2018	Incorporation des pertes	Aucun	Sans objet	4 830 335,13	11 507 435,80	7 632 350
11/07/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	100 896	10,31 (prix moyen)	152 352,96	11 659 788,76	7 733 246
22/08/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	101 703	9,66 (prix moyen)	153 571,53	11 813 360,29	7 834 949
12/09/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	83 292	8,79 (prix moyen)	152 770,92	11 939 131,21	7 918 241
10/10/2018	Augmentation de capital / conversion	117 492	8,47 (prix moyen)	177 412,92	12 116 544,13	8 035 733

d'obligations convertibles						
14/11/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	210 323	7,16 (prix moyen)	317 587,73	12 434 131,86	8 246 056
12/12/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	64 490	5,85 (prix moyen)	97 379,90	12 531 511,76	8 310 546

## 15.2 Utilisation du capital autorisé

Conformément aux statuts, l'Assemblée Générale Extraordinaire de la Société a autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, en une ou plusieurs fois, et sous certaines conditions énoncées *in extenso* dans les statuts de la Société et de la section 15.3 ci-dessous.

Le 9 juillet 2018, l'assemblée générale a décidé, conformément aux articles 604 et 607 juncto, par. 2, 2<sup>o</sup> du Code belge des sociétés de renouveler, pour une période de cinq ans, l'autorisation du conseil d'administration d'augmenter le capital de la Société d'un montant global maximal de 11 043 220,58 € aux mêmes conditions que celles prévues actuellement par article 7 des statuts, y compris en cas de réception par la Société d'une communication de l'Autorité des services et marchés financiers (FSMA) indiquant que celle-ci a été informée d'une offre publique d'acquisition concernant la Société.

L'assemblée générale a décidé de modifier l'article 7 des statuts afin de refléter le renouvellement de ladite autorisation.

## 15.3 Modifications du capital

### 15.3.1 Modification du capital social décidée par les actionnaires

L'Assemblée Générale peut à tout moment décider d'accroître ou de diminuer le capital social de la Société. Une telle décision doit satisfaire aux exigences de quorum et de majorité s'appliquant à la modification des statuts.

### 15.3.2 Augmentation de capital décidée par le Conseil d'administration

L'Assemblée Générale peut, aux mêmes conditions de quorum et de majorité applicables à une modification des statuts, autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, à certaines conditions, sans qu'aucune approbation subséquente des actionnaires ne soit requise. Cette autorisation doit être limitée dans le temps (à savoir qu'elle ne peut être accordée que pour une période renouvelable de cinq ans au maximum) et dans son champ d'application (à savoir que le capital autorisé ne peut excéder le montant du capital social au moment de l'autorisation).

Le 9 juillet 2018, l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires a autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société en une ou plusieurs opérations à concurrence d'un montant maximum de 11 043 220,58 € (à l'exclusion des primes d'émission, le cas échéant).

En cas d'augmentation de capital dans les limites du capital autorisé, le Conseil d'administration sera en droit de demander le paiement d'une prime d'émission. Cette prime d'émission sera comptabilisée sur un compte de réserve non disponible qui ne pourra être réduit ou éliminé que sur une décision de l'assemblée des actionnaires aux conditions de quorum et de majorité applicables à une modification des statuts.

Le Conseil d'administration peut utiliser le capital autorisé pour les augmentations de capital en numéraire comme en nature, ou encore par capitalisation de réserves, primes d'émission ou écarts de réévaluation, avec ou sans émission d'actions nouvelles. Le Conseil d'administration peut émettre des obligations convertibles, des obligations assorties de warrants ou des warrants, dans les limites du capital autorisé et avec ou sans droits de souscription préférentielle pour les actionnaires existants.

Le Conseil d'administration est autorisé, dans les limites du capital autorisé, à limiter ou à annuler les droits de souscription préférentielle accordés par la loi aux actionnaires conformément aux articles 596 et suivants du Code des sociétés. Le Conseil d'administration est autorisé à restreindre ou à annuler les droits de souscription préférentielle des actionnaires existants en faveur d'une ou de plusieurs personnes déterminées, même si ces personnes ne font pas partie du personnel de la Société ou de ses filiales.

Cette autorisation a été accordée pour une durée de cinq ans à compter de la date de publication de la décision dans les Annexes du Moniteur belge (Moniteur belge ; 26 juillet 2018). Elle peut être renouvelée.

En principe, l'autorisation accordée au Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société en numéraire ou en nature, tout en limitant ou annulant le droit de souscription préférentielle, est suspendue à compter de la date de la notification de la FSMA à la Société d'une offre publique d'acquisition sur les instruments financiers de la Société. Toutefois, l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires de la Société tenue le 9 juillet 2018 a explicitement autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société en une ou plusieurs opérations, à compter de la date à laquelle la FSMA a notifié la société d'une offre publique d'acquisition sur les instruments financiers de la Société, et sous réserve des limites imposées par le Code des sociétés. Cette autorisation a été accordée jusqu'au 9 juillet 2021.

## **15.4 Plans de warrants**

### *15.4.1 Les plans de warrants*

La Société a émis quatre plans de warrants :

- Le 24 février 2014, deux plans de warrants ont été créés et approuvés par l'Assemblée Générale Extraordinaire de la Société :
  - un plan qui consistait pour l'émission de 113 760 warrants pour les employés, consultants et administrateurs (plan A). A la date de ce document, 40 000 warrants ont été octroyés et acceptés, le solde restant de 73 760 warrants peut toujours être offert ;
  - un plan qui consistait pour l'émission de 46 000 warrants pour le CEO et le CFO (plan B). A la date du présent document, 14 800 warrants ont été octroyés et 31 200 warrants ont été annulés par le Conseil d'administration le 8 janvier 2015. De ces 14 800 warrants restants, comme les conditions n'étaient pas respectées, 10 000 warrants ont été annulés.
- Le 18 décembre 2014, l'Assemblée Générale Extraordinaire de la Société a approuvé un troisième plan pour l'émission de 145 000 warrants pour le CEO, CFO et CCRO (Plan C). A la date du présent document, 145 000 warrants ont été octroyés et acceptés mais comme les conditions n'étaient plus respectées, 22 500 warrants ont été annulés.

Le 26 mai 2016, l'Assemblée Générale Extraordinaire de la Société a approuvé un quatrième plan pour l'émission de maximum 137 500 warrants à toute personne physique ou morale rendant des services professionnels, dont la majorité sera octroyée au bénéfice des employés de la Société ou ces filiales. Aucun warrant n'a été émis à l'issue de ce plan et il a finalement été annulé en 2017.

Le 9 juillet 2018, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société a approuvé un nouveau plan (le plan de warrants 2018) et l'émission de 220 000 warrants à l'intention de toute personne physique ou morale fournissant des services professionnels desquels, la majorité (approximativement 120 000 warrants) seront au profit des employés de la Société ou de ses filiales. Le montant restant des warrants serait attribué comme suit : 20 000 warrants pour le président, 20 000 warrants pour les autres administrateurs et 60 000 warrants pour les membres du Comité exécutif (uniquement le CEO, le CFO et CTMO).

À la date de publication de ce Document d'enregistrement, les warrants suivants ont été accordés suivant les plans ci-dessous :

Plan	Nouveau CEO	Ancien CFO	CCRO	CCRO	Ancien CEO	Total
Plan A	24 000	-	-	16 000	-	40 000
Plan B	-	4 800	-	-	-	4 800
Plan C	-	35 000	20 000	-	67 500	122 500
Total	24 000	39 800	20 000	16 000	67 500	167 300

#### 15.4.2 Résumé des termes et conditions des différents plans

Les termes et les conditions des différents plans de warrants émis par la Société sont résumés ci-dessous :

##### 15.4.2.1 Plan A

- **Vesting** : 1/3 au premier anniversaire de l'attribution des bons de souscription, 1/3 au deuxième anniversaire de l'octroi et 1/3 au troisième anniversaire de l'attribution, sous condition que le bénéficiaire travaille pour la Société. Les bons de souscription seront acquis immédiatement en cas de changement de contrôle, introduction en bourse ou offre publique d'achat.
- **Période d'exercice** : Une fois acquis, exerçables au cours de deux périodes définies durant l'année ou pendant des périodes supplémentaires à prévoir par le Conseil d'administration de la Société, mais au plus tard 10 ans après la création de ces bons de souscription.
- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice (suivant les règles pour les sociétés cotées) sera fixé par le Conseil d'administration :
  - au prix de clôture de l'action de la veille du jour de l'offre
  - ou la moyenne du cours de l'action pendant les 30 jours calendaires précédant la date de l'offre.
- **Durée** : dix ans. Tous warrants qui n'auront pas été exercés pendant la période de cinq ans à compter de leur création deviendront nuls et non avenue.

##### 15.4.2.2 Plan B

- **Vesting** : les warrants sont soumis à une période d'acquisition des droits de service à compter de la date d'octroi et se terminant au plus tôt (i) à la date de l'introduction en bourse et (ii) au premier anniversaire de l'octroi.
- **Période d'exercice** : les warrants sont exerçables à partir de la date d'acquisition jusqu'en février 2019. Après être devenus exerçables, les warrants peuvent être exercés durant 2 périodes spécifiques définies. Durant chaque année ou durant des périodes additionnelles qui doivent être déterminées par le Conseil d'administration de la Société, mais pas plus tard que 5 ans après la création de ces warrants.
- **Prix d'exercice** : 11,00 € (ce prix a été déterminé à la date d'octroi des warrants, le 18 décembre 2014).
- **Durée** : cinq ans. Tous warrants qui n'auront pas été exercés pendant la période de cinq ans à compter de leur création deviendront nuls et non avenue.

#### 15.4.2.3 Plan C

- **Vesting** : 25 % à la date de l'IPO (ou 1er janvier 2016 si pas d'IPO), 25 % le 1er janvier 2016, 25 % le 1er juillet 2016 et 25 % au 1er janvier 2017.
- **Période d'exercice** : les warrants sont exerçables à partir de la date d'acquisition jusqu'en décembre 2019.
- **Prix d'exercice** : 11,00 € (ce prix a été déterminé à la date d'octroi des warrants, le 18 décembre 2014).
- **Durée** : cinq ans. Tous warrants qui n'auront pas été exercés pendant la période de cinq ans à compter de leur création deviendront nuls et non avenue.

#### 15.4.2.4 Nouveau Plan Warrants 2018

- **Offre** : Les warrants seraient offerts aux participants sélectionnés progressivement et avec un maximum de 55 000 warrants pour la première année civile à compter de la date d'émission, 80 000 warrants pour la deuxième année civile à compter de la date d'émission et 85 000 warrants pour la troisième année civile à compter de la date d'émission.
- **Période d'exercice** : les bons de souscription peuvent être exercés à compter de la date d'acquisition des droits jusqu'à la fin de leur terme (voir ci-dessous).
- **Prix d'exercice** : le prix d'exercice est égal au moindre des montants suivants: (a) le cours de clôture moyen des actions de la Société à la bourse sur une période de trente jours calendaires précédant la date de l'offre ou (b) le cours de clôture des actions; les actions de la Société le dernier jour ouvrable précédant la date de l'offre, sans le prix d'exercice des warrants attribués à des personnes déterminées qui ne sont pas des employés de la Société ou de ses filiales conformément à l'article 598, paragraphe 2 du Code des sociétés. , étant inférieur au cours de clôture moyen sur une période de trente jours civils avant la date d'émission. De plus, le prix d'exercice des warrants ne peut être inférieur à 2,14 euros, c'est-à-dire la valeur nominale des actions de la société au moment de l'émission des warrants.
- **Durée** : la durée de vie des bons de souscription sera de sept ans à compter de la date de l'offre au participant sélectionné (voir section 15.4.1), sans que la durée des bons de souscription soit supérieure à dix ans à compter de la date d'émission.

### 15.5 Liste des éléments qui, par leur nature, aurait des conséquences en cas d'une offre publique d'acquisition sur la Société

- Au 30 juin 2018, le capital social de la Société s'élève à 16 337 770,93 € et est entièrement libéré. Il est représenté par 7 632 350 parts, chacune représentant une valeur fractionnaire de 2,14 € ou une 7 632 350<sup>ème</sup> du capital social. Les actions de la Société n'ont pas de valeur nominale.
- À l'exception de la législation belge applicable relative à la publicité des participations importantes et les statuts de la Société, il n'existe pas de restrictions sur le transfert des actions.
- Il n'y a pas porteurs d'actions avec droits de contrôle spéciaux.
- Il n'y a pas de contrôle externe sur les plans d'intéressement des employés ; les warrants sont octroyés directement au bénéficiaire.

- Chaque actionnaire de Bone Therapeutics a droit à un vote par action. Les droits de vote peuvent être suspendus comme prévu dans les statuts de la Société et les lois et articles applicables.
- Il n'existe aucun accord entre actionnaires, qui sont connus par la Société et peuvent entraîner des restrictions sur le transfert de titres et/ou l'exercice des droits de vote.
- Les règles régissant la nomination et le remplacement des membres du conseil et la modification des statuts sont définis dans les statuts de la Société et dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.
- Les pouvoirs du Conseil d'administration, plus particulièrement en ce qui concerne le pouvoir d'émettre ou de racheter des actions sont définis dans les statuts de la Société. Le Conseil d'administration n'a pas accordé l'autorisation d'acheter ses propres actions « pour éviter un danger imminent et grave pour la société » (c'est à dire, pour se défendre contre les offres publiques d'acquisition). Les statuts de la Société ne prévoient pas d'autres mécanismes de protection spécifiques contre les offres publiques d'acquisition.
- La Société est partie à des accords importants suivants qui, lors d'un changement de contrôle de la Société ou à la suite d'une offre publique d'achat puisse entrer en vigueur ou, sous réserve de certaines conditions, le cas échéant, peuvent être modifiés, soit dénoncée par les autres parties, ou donner aux autres parties contractantes (ou titulaires bénéficiaires d'obligations) un droit à un remboursement anticipé de titres de créance en circulation de la Société en vertu de ces accords :
  - a. Crédit d'investissement de 1 625 000 € du 31 mai 2013 entre ING Belgique SA et Skeletal Cell Therapy Support SA — Cahier des clauses et conditions spéciales applicables aux crédits d'investissement (édition 2005)
  - b. ING Belgique SA — Règlement Général des Crédits (édition 2012)
  - c. BNP Paribas Fortis SA — Conditions Générales des Ouvertures de Crédit aux Entreprises (4 mars 2014)
  - d. BNP Paribas Fortis SA — Conditions Générales des Ouvertures de Crédit aux Entreprises (20 décembre 2001)
  - e. Convention d'octroi d'un prêt subordonné du 27 mars 2013 entre la SA Fonds de Capital à Risque (la société prêteuse) et la SA Skeletal Cell Therapy Support (la société emprunteuse)
  - f. Convention d'octroi d'un prêt subordonné du 24 février 2011 entre la SA Sambrinvest (la société prêteuse) et la SA Bone Therapeutics (la société emprunteuse)
  - g. Convention de prêt subordonné du 25 mai 2012 entre la SA Novallia (le Prêteur) et la SA Bone Therapeutics (l'Emprunteur)
  - h. Convention de prêt subordonné du 2 mai 2016 entre la SA Novallia (le Prêteur) et la SA Bone Therapeutics (l'Emprunteur)
  - i. Convention de prêt subordonné du 21 juin 2013 entre la SA Novallia (le Prêteur) et la SA Skeletal Cell Therapy Support (l'Emprunteur)
  - j. Convention de prêt subordonné du 10 avril 2013 entre la SA Sofipôle (le Prêteur) et la SA Skeletal Cell Therapy Support (l'Emprunteur)
  - k. Convention relative à l'octroi d'un prêt entre la Région wallonne et la SA Skeletal Cell Therapy Support
- Le directeur général et le directeur financier ont actuellement droit à un paiement de salaire de 12 mois dans le cas où leur emploi prend fin suite à un changement de contrôle de la Société.

Aucune offre publique d'achat n'a été initiée par des tiers à l'égard des capitaux propres de la Société au cours de l'exercice précédent et l'exercice en cours ».

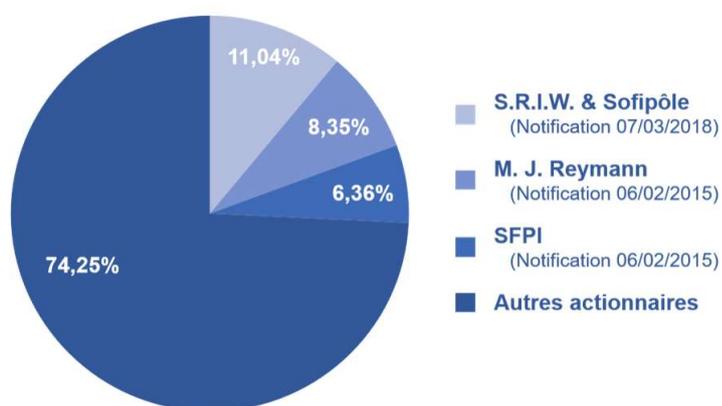
## 15.6 Déclaration de transparence

Les statuts de la Société n'imposent aucune obligation de notification supplémentaire autre que les obligations de notification requises par la loi belge. Le droit de vote des principaux actionnaires de la Société ne diffère en aucune façon du droit de vote des autres actionnaires de la Société.

## 15.7 Actionnaires

A la date de ce document, il y avait 8 310 546 actions représentant un capital total de parts de la Société de 12 531 511,76 €. Il ne s'agit que de parts ordinaires et il n'y a pas de droit de vote spécial attaché à ces parts ordinaires ni des droits spéciaux des actionnaires pour n'importe quel actionnaire de la Société. Le nombre total de warrants en circulation était 524 760. À la date de ce Document d'enregistrement, 167 300 warrants ont été accordés.

Le graphique<sup>44</sup> ci-dessous présente un aperçu des actionnaires qui ont déclaré à la Société les titres de la Société qu'ils détenaient. Les données de ce tableau se basent sur la dernière déclaration de transparence soumise à la Société.



## 15.8 Dividendes et politique de dividendes

### 15.8.1 Dividendes

Les Actions proposées donnent droit à des dividendes, pour autant qu'un dividende soit déclaré, pour l'exercice financier clôturé le 31 décembre 2014 et pour les exercices financiers suivants.

Les dividendes peuvent uniquement être distribués si, à la suite de la déclaration et du paiement de ces dividendes, le montant des actifs nets de la Société à la clôture du dernier exercice comptable tel qu'il est indiqué dans les comptes annuels de la Société préparés en conformité avec les principes comptables belges PCGR (c'est-à-dire le montant des actifs tels qu'ils sont décrits dans le bilan, moins les provisions et les passifs), diminué à concurrence du montant des frais d'établissement activés et de ses extensions non amorties ainsi que des coûts de recherche et de développement activés non amortis, ne tombe pas en deçà du montant du capital libéré (ou, s'il est plus élevé, du capital appelé), augmenté du montant des réserves non distribuables. En outre, conformément au Code des sociétés et aux statuts de la Société, la Société doit affecter au moins 5 % de ses bénéfices annuels nets constatés dans ses comptes annuels non consolidés à une réserve légale jusqu'à ce que cette réserve s'élève à 10 % du capital social de la Société.

Conformément au droit belge, le droit de percevoir des dividendes déclarés sur des actions ordinaires cesse de produire ses effets cinq ans après la date à laquelle le Conseil d'administration a déclaré le dividende payable. À l'échéance de ce délai, la Société n'est plus tenue de payer de tels dividendes.

<sup>44</sup> Le dénominateur pour S.R.I.W. & Sofipole = 7 415 427 actions, le dénominateur pour Mr. J. Reymann = 6 547 779 actions et le dénominateur pour SFPI = 6 549 779 actions

### 15.8.2 *Politique de dividendes*

La Société n'a jamais déclaré ni payé de dividendes sur ses actions.

Au terme de l'Offre, la politique de dividendes de la Société sera définie par son Conseil d'administration, qui pourra ensuite la modifier de temps à autre. Toute déclaration de dividendes sera fonction des revenus de la Société, de sa situation financière, de ses besoins en capital et d'autres facteurs considérés comme importants par le Conseil d'administration. Les montants à distribuer sous la forme de dividendes ou autre aux actionnaires seront calculés sur la base des états financiers statutaires belges, en prenant en considération les limites fixées par le Code des sociétés.

Le droit belge et les statuts de la Société n'exigent pas de la Société qu'elle déclare des dividendes. Le Conseil d'administration prévoit de conserver tous les bénéfices éventuels résultant des activités de la Société et de les affecter au développement de celles-ci. Il ne prévoit aucun versement de dividendes aux actionnaires dans un futur proche.

## 16 STATUTS COORDONNÉS DE LA SOCIÉTÉ

Ce chapitre contient le mémorandum des statuts. L'ensemble complet des statuts peut être trouvé dans le chapitre 18 — Annexe B.

### 16.1 L'objet social de la Société

Conformément à l'article 3 des statuts de la Société, l'objet social est le suivant :

L'objet de la Société est, tant en Belgique qu'à l'étranger, en son nom propre ou au nom de tiers, pour son propre compte ou pour le compte de tiers ou en collaboration avec des tiers :

- la recherche et le développement de produits et de procédés dans les secteurs pharmaceutiques, biotechnologiques, cellulaires ou dérivés, pouvant avoir une valeur économique en santé humaine ou vétérinaire, en diagnostic et en thérapeutique, en neutraceutique ou en cosmétique, basés entre autres sur la génétique, la biologie cellulaire et la pharmacologie *in vitro* ou *in vivo* ;
- la commercialisation de produits ou des procédés dans les champs d'application précités ;
- l'acquisition, l'aliénation, l'exploitation, la valorisation, la commercialisation et la gestion de tous droits de propriété intellectuelle quelconques, droits de propriété, de droits d'usage, marques, brevets, épures, licences, etc. ; pôt et l'exploitation des brevets, dessins et modèles, marques et autres droits intellectuels et patrimoniaux issus des objets qui précèdent ;
- la formation, l'information, la publication et l'édition sur tous supports en relation avec les objets qui précèdent.

La Société peut effectuer, tant en Belgique qu'à l'étranger, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières et immobilières qui sont de nature à élargir ou à promouvoir de manière directe ou indirecte son entreprise. Elle peut acquérir tous biens mobiliers ou immobiliers, même si ceux-ci n'ont aucun lien direct ou indirect avec l'objet de la Société.

La Société peut consentir toute forme de sûreté en garantie d'engagements d'une société liée, associée, avec laquelle il existe un lien de participation ou de tout tiers en général.

Elle peut, par n'importe quel moyen, prendre des intérêts dans, coopérer ou fusionner avec toutes associations, affaires, entreprises ou sociétés qui ont un objet social identique, similaire ou connexe, ou qui sont susceptibles de favoriser son entreprise ou de faciliter la vente de ses produits ou services.

### 16.2 Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance

Les articles 14 et 26 des statuts de la Société déterminent les organes d'administration, de direction et de surveillance.

Cette section est également détaillée dans les sections 12.3 et 12.4

### 16.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes

#### 16.3.1 Droits de souscription préférentielle

En cas d'augmentation de capital en numéraire avec émission d'actions nouvelles, ou en cas d'émission d'obligations convertibles ou de warrants exerçables en espèces, les actionnaires existants ont un droit de souscription préférentielle pour souscrire les actions nouvelles, obligations convertibles ou warrants proportionnellement à la part de capital social représentée par les actions qu'ils détiennent déjà. L'assemblée générale des actionnaires peut décider de limiter ou de supprimer un tel droit de souscription préférentielle, sous réserve d'exigences de fond et de rapport. Une telle décision doit respecter les mêmes conditions de quorum et de majorité qu'une décision d'augmentation du capital social de la Société.

Les actionnaires peuvent également décider d'autoriser le Conseil d'administration à limiter ou supprimer un tel droit de souscription préférentielle dans la limite du capital autorisé, conformément aux dispositions du

Code des sociétés. En principe, l'autorisation du Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société au moyen d'apports en numéraire avec annulation ou limitation du droit de souscription préférentielle des actionnaires existants est suspendue dès l'instant où la FSMA notifie à la Société l'existence d'une offre publique d'acquisition sur les actions de la Société. Toutefois, l'assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social par émission d'actions représentant au plus 10 % des actions existantes de la Société au moment d'une telle offre publique d'acquisition.

Le 9 juillet 2018, l'assemblée générale de la Société a décidé d'autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, en ce compris avec limitation ou suppression des droits de souscription préférentielle des actionnaires, en une ou plusieurs fois, et en ce compris dans le cadre d'une offre publique d'acquisition.

### 16.3.2 Droits de vote

Chaque actionnaire de la Société a droit à une voix par action.

Les droits de vote relatifs aux actions peuvent être suspendus dans les cas suivants, sans limitations et sans que cette liste ne soit exhaustive, si :

- les actions ne sont pas entièrement libérées, malgré la demande du Conseil d'administration de la Société à cet égard ;
- les actions appartiennent à plus d'une personne, à l'exception du cas où un représentant unique est désigné pour exercer le droit de vote ;
- les actions confèrent à leur titulaire des droits de vote dépassant les 5 %, 10 %, 15 % ou tout multiple de 5 % du nombre total de droits de vote attachés aux instruments financiers de la Société en circulation à la date de l'assemblée générale concernée, sauf dans l'hypothèse où l'actionnaire concerné a signalé à la Société et à la FSMA, au moins 20 jours avant la date de l'assemblée générale, que son actionnariat a atteint ou dépassé les seuils précités ; et
- les droits de vote ont été suspendus par un tribunal compétent ou par la FSMA.

D'une manière générale, l'assemblée générale est seule compétente pour :

- l'approbation des comptes annuels audités conformément aux normes comptables belges PGCM ;
- la nomination et la révocation des administrateurs et du commissaire de la Société ;
- la décharge des administrateurs et du commissaire ;
- la fixation du montant de la rémunération des administrateurs et du commissaire pour l'exercice de leur mandat ;
- la fixation de la rémunération des administrateurs et du commissaire relativement à l'exercice de leur mandat, y compris, *inter alia*, le cas échéant, (i) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs exécutifs et non exécutifs, l'approbation de l'exemption de la règle selon laquelle, conformément à l'article 520ter, alinéa 1er, du Code des sociétés, les rémunérations en actions ne peuvent être acquises pendant une période minimale de trois ans à compter de l'attribution de l'action, de l'option sur actions ou de tout autre droit d'acquérir des actions, (ii) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs exécutifs, l'approbation d'une exemption de la règle selon laquelle, conformément à l'article 520ter, alinéa 2, du Code des sociétés (sauf si la rémunération variable est inférieure à un quart de la rémunération annuelle), au moins un quart de la rémunération variable doit reposer sur les critères de performance qui ont été préalablement fixés et qui peuvent être évalués objectivement sur une période de deux ans au moins, et au moins un autre quart de la rémunération variable doit se baser sur des critères de performance définis au préalable et qui peuvent être évalués objectivement sur une période de trois ans au moins, et (iii) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs non exécutifs, l'approbation de toute partie variable de la rémunération, conformément à l'article 554, alinéa 7 du Code des sociétés ;
- l'approbation des dispositions des contrats de services devant être conclus avec les administrateurs exécutifs, les membres de l'équipe de direction et d'autres dirigeants et prévoir des indemnités de départ

(le cas échéant) excédant 12 mois de rémunération (ou, sous réserve d'un avis motivé du Comité de nomination et de rémunération, 18 mois de rémunération) ;

- l'approbation de l'octroi de droits à des tiers, affectant les actifs et les passifs de la société ou créant une dette ou une obligation de la société lorsque l'exercice de ces droits dépend de l'émission d'une offre publique d'achat sur la société ou de sa modification de contrôle de la société, conformément à l'article 556 du Code des sociétés belge;
- l'approbation du rapport de rémunération inclus dans le rapport annuel du Conseil d'administration ;
- la répartition des bénéfices ;
- l'introduction d'actions en responsabilité contre des administrateurs ;
- les décisions concernant la dissolution, les fusions, les scissions et certaines autres réorganisations de la Société ; et
- l'approbation des modifications des statuts.

### 16.3.3 *Droits de nomination*

Aucun actionnaire de la Société n'est en droit de proposer des personnes pour siéger au sein du Conseil d'administration.

### 16.3.4 *Dissolution et liquidation*

La Société peut uniquement être dissoute par une décision des actionnaires prise à une majorité de 75 % au moins des voix émises lors d'une assemblée générale extraordinaire à laquelle 50 % du capital social au moins est présent ou représenté.

Si, par suite de pertes, le pourcentage d'actif net de la Société (déterminé conformément aux principes comptables belges PCGR) par rapport au capital social est réduit à un montant inférieur à 50 %, le Conseil d'administration doit réunir une assemblée générale dans un délai n'excédant pas deux mois à dater du moment où cette sous-capitalisation a été constatée par le Conseil d'administration ou aurait dû l'être. À cette assemblée générale, le Conseil d'administration doit proposer soit la dissolution, soit le maintien des activités de la Société, auquel cas le Conseil d'administration doit proposer des mesures en vue de redresser la situation financière de la Société. Les actionnaires représentant au moins 75 % des voix valablement émises à cette assemblée générale peuvent décider de dissoudre la Société, à condition que 50 % au moins du capital social de la Société soit présent ou représenté à l'assemblée générale.

Si, par suite de pertes, le pourcentage d'actif net de la Société par rapport au capital social est réduit à un montant inférieur à 25 %, les mêmes règles sont observées, étant entendu que dans cette circonstance, des actionnaires représentant 25 % des voix valablement émises à l'assemblée générale peuvent décider de dissoudre la Société.

Si le montant des actifs nets de la Société est réduit à un montant inférieur à 61.500 € (le montant minimum du capital social d'une société anonyme), tout intéressé peut demander au tribunal compétent la dissolution de la Société. Le tribunal peut ordonner la dissolution de la Société ou lui accorder un délai de grâce en vue de régulariser sa situation.

En cas de dissolution de la Société pour un motif quelconque, l'assemblée générale désignera et révoquera le(s) liquidateur(s), déterminera leurs compétences et le mode de liquidation. L'assemblée générale fixe la rémunération du/des liquidateur(s), le cas échéant.

Conformément à l'article 184 du Code des sociétés, les liquidateurs peuvent uniquement exercer leur fonction après confirmation de leur désignation par l'assemblée générale par le Tribunal de commerce compétent.

Après règlement de toutes les dettes, charges et dépenses relatives à la liquidation, l'actif net sera distribué de manière équitable entre les actions, après déduction de la part des actions qui n'ont pas été totalement libérées, le cas échéant.

## 16.4 Assemblées Générales Ordinaires et Extraordinaires

Conformément au titre IV des statuts de la Société, voici la description pour les Assemblée:

### 16.4.1 Droits de participation à l'Assemblée générale des actionnaires et droits de vote

#### 16.4.1.1 Assemblées Générales Ordinaires

L'assemblée générale ordinaire se tient annuellement le deuxième jeudi de juin à 16 h (CET) ou, si ce jour coïncide avec un jour non ouvré, le jour ouvré suivant.

Lors de l'assemblée générale ordinaire, le Conseil d'administration présente aux actionnaires les comptes annuels audités conformément aux principes comptables belges PCGR, les comptes annuels audités conformément aux normes IFRS, telles qu'adoptées par l'Union européenne, ainsi que les rapports du Conseil d'administration et du commissaire.

Généralement, l'assemblée générale ordinaire se prononce sur:

- l'approbation des comptes annuels audités conformément aux principes comptables belges PCGR ;
- l'affectation proposée des pertes et bénéfices de la Société ;
- la décharge délivrée aux administrateurs et au commissaire ;
- l'approbation du rapport de rémunération inclus dans le rapport annuel du Conseil d'administration ;
- la nomination ou la révocation de tous ou de certains administrateurs (le cas échéant) ; et
- la nomination ou la révocation du commissaire (le cas échéant).

En outre, l'assemblée générale doit, le cas échéant, également se prononcer sur l'approbation de la rémunération des administrateurs et du commissaire pour l'exercice de leur mandat, et sur l'approbation des dispositions des contrats de services devant être conclus avec les administrateurs exécutifs, les membres de l'équipe de direction et d'autres dirigeants et prévoir des indemnités de départ (le cas échéant) excédant 12 mois de rémunération (ou, sous réserve d'un avis motivé du Comité de nomination et de rémunération, 18 mois de rémunération).

#### 16.4.1.2 Autres assemblées générales

Le Conseil d'administration ou le commissaire (ou le(s) liquidateur(s), le cas échéant) peuvent, s'il s'agit de l'intérêt de la Société, convoquer une assemblée générale des actionnaires.

Le Conseil d'administration doit convoquer une assemblée des actionnaires si un ou plusieurs actionnaires représentant 20 % du capital social de la Société en formulent la demande. Ladite demande spécifiera les points à l'ordre du jour à mentionner dans la convocation.

#### 16.4.1.3 Convocations à l'assemblée générale

La convocation à l'assemblée générale des actionnaires doit spécifier :

- le lieu, la date et l'heure de l'assemblée générale; et
- l'ordre du jour de l'assemblée générale, précisant les points soumis à discussion et les projets de décision.

La convocation doit contenir une description des formalités que les actionnaires doivent remplir afin de pouvoir participer à l'assemblée générale et d'exercer leur droit de vote, les informations sur la manière dont les actionnaires peuvent ajouter des points supplémentaires à l'ordre du jour et proposer des projets de décision, les informations sur la manière dont les actionnaires peuvent poser des questions durant l'assemblée générale, des informations sur la procédure de participation à l'assemblée générale par le biais d'une procuration ou de vote par le biais d'un vote à distance, et la date d'inscription à l'assemblée générale.

La convocation doit également préciser l'endroit où les actionnaires peuvent obtenir une copie des documents qui seront présentés à l'assemblée générale, de l'ordre du jour avec les propositions de décisions ou, si aucune décision n'est proposée, un commentaire par le Conseil d'administration, les mises à jour de l'ordre du jour si

des actionnaires ont ajouté des points ou des projets de décisions à l'ordre du jour, les formulaires de vote par procuration ou par vote à distance, et l'adresse de la page internet sur laquelle les documents et informations relatives à l'assemblée générale seront disponibles. Ces documents et informations, ainsi que la convocation et le nombre total de droits de vote restants, doivent également être mis à disposition sur le site internet de la Société en même temps que la publication de la lettre de convocation à l'assemblée générale.

La convocation doit être publiée au moins 30 jours avant la date de l'assemblée générale des actionnaires :

- dans le Moniteur belge ;
- dans un quotidien national (sauf si l'assemblée générale concernée est une assemblée générale ordinaire tenue dans la ville, au lieu, à la date et à l'heure indiqués dans les statuts et si son ordre du jour se limite à la vérification des comptes annuels, du rapport annuel du Conseil d'administration, du rapport du commissaire, au vote relatif à la décharge des administrateurs et du commissaire et aux matières telles que visées à l'article 554, paragraphe 3 et 4, du Code des sociétés) ; et
- dans les médias dont il peut être raisonnablement attendu qu'ils assureront une diffusion efficace des informations parmi le public au sein de l'EEE et qui sont facilement accessibles de façon non discriminatoire.

Les convocations doivent être communiquées 30 jours avant l'assemblée générale aux détenteurs d'actions nominatives, d'obligations nominatives, de warrants nominatifs, ou de certificats nominatifs émis avec la collaboration de la Société (le cas échéant), ainsi qu'aux administrateurs et au commissaire de la Société. Cette communication est faite par courrier ordinaire sauf si les destinataires ont, individuellement, expressément et par écrit, accepté de recevoir une telle convocation par un autre moyen de communication conformément à l'article 533 du Code des sociétés. La convocation et les autres documents susmentionnés sont également mis à disposition sur le site internet de la Société à compter de la date de la publication de ladite convocation.

Le délai de 30 jours avant la date de l'assemblée générale et afférent à la publication et à l'envoi de la lettre de convocation peut être réduit à 17 jours dans le cas d'une seconde assemblée si les quorums exigés pour l'assemblée n'ont pas été atteints lors de la première assemblée, si la date de la seconde assemblée était mentionnée dans la convocation et si aucun nouveau point n'a été ajouté à l'ordre du jour de la seconde assemblée.

#### 16.4.1.4 Formalités pour participer à l'assemblée générale

Tous les détenteurs d'actions, de warrants et d'obligations émis par la Société et tous les porteurs de certificats émis avec la collaboration de la Société (le cas échéant) peuvent participer à l'assemblée générale. Toutefois, seuls les actionnaires peuvent voter à l'assemblée générale. Si un porteur de titres autres que des actions souhaite assister à l'assemblée générale, il doit remplir des formalités identiques à celles imposées aux actionnaires.

La date d'enregistrement est fixée au quatorzième jour avant l'assemblée générale à 24h00 (CET). Un actionnaire peut uniquement participer à l'assemblée générale et exercer son droit de vote si ses actions sont enregistrées à son nom, à la date d'enregistrement (et nonobstant le nombre d'actions que l'actionnaire détient à la date de l'assemblée générale). Pour les actions nominatives, il s'agit de l'enregistrement des actions dans le registre des actionnaires de la Société. Pour les actions dématérialisées, il s'agit de l'enregistrement des actions dans les comptes d'un teneur de compte agréé ou d'un organisme de liquidation, conformément à l'article 536 du Code des sociétés. La date d'enregistrement est explicitement mentionnée dans la convocation.

L'actionnaire doit faire parvenir à la Société (ou à la personne désignée par la Société) son intention de participer à l'assemblée, au plus tard le sixième jour avant la date de cette assemblée.

Avant de participer à l'assemblée générale, les détenteurs de titres ou leurs mandataires doivent signer la liste de présence et y mentionner : (i) l'identité du détenteur de titres, (ii) le cas échéant, l'identité du mandataire et (iii) le nombre d'actions qu'ils représentent. Les représentants d'actionnaires personnes morales doivent présenter des documents attestant leur qualité d'entité juridique ou de mandataire spécial desdites personnes morales. En outre, les mandataires doivent présenter l'original de leur procuration prouvant leurs pouvoirs, à moins que la convocation n'en ait exigé le dépôt préalable. Les personnes physiques prenant part à l'assemblée générale doivent être en mesure de prouver leur identité.

#### 16.4.1.5 Vote par procuration ou par distance

Chaque actionnaire peut, pour autant qu'il respecte les exigences susmentionnées et afférentes à la participation à l'assemblée générale, assister à l'assemblée générale et voter en personne ou via un mandataire lors de cette assemblée. Le Conseil d'administration peut demander aux participants à l'assemblée d'utiliser le modèle de procuration (contenant les instructions relatives au vote) qui doit être déposé au siège social de la Société ou en un lieu spécifié dans la lettre de convocation à l'assemblée générale au moins six jours avant la date de l'assemblée. La désignation d'un mandataire doit être réalisée conformément aux règles légales applicables, y compris celles relatives aux conflits d'intérêts et à la tenue d'un registre.

Les statuts autorisent également les actionnaires à voter par courrier via un formulaire qui est mis à disposition par la Société.

#### 16.4.1.6 Quorums et majorités

En général, aucun quorum de présence n'est requis pour une assemblée générale et les décisions sont généralement prises à la majorité simple des voix des actions présentes et représentées.

Toutefois, les décisions relatives :

- aux modifications des statuts ;
- à l'augmentation ou la réduction du capital social de la Société (autre qu'une augmentation de capital décidée par le Conseil d'administration conformément au capital autorisé ;
- à la dissolution de la Société, aux fusions, scissions et certaines autres réorganisations de la Société ;
- à l'émission d'obligations convertibles, d'obligations assorties de warrants, ou de warrants ; et
- à certaines autres matières visées dans le Code des sociétés,

nécessitent un quorum de présence de 50 % du capital social de la Société et une majorité d'au moins 75 % des votes émis, à l'exception d'une modification de l'objet social de la Société et, sous réserve de certaines exceptions, du rachat d'actions propres, qui nécessitent l'approbation de 80 % au moins des votes émis lors d'une assemblée générale, qui ne peut valablement statuer sur une telle décision que si 50 % au moins du capital social de la Société et 50 % au moins des parts bénéficiaires, le cas échéant, sont présents ou représentés.

Si le quorum n'est pas réuni à la première assemblée, une seconde assemblée doit être convoquée par le biais d'une nouvelle convocation. La deuxième assemblée générale peut valablement délibérer et statuer, indépendamment du nombre d'actions présentes ou représentées.

#### 16.4.1.7 Droit d'ajouter des points à l'ordre du jour et de déposer des propositions de décision

Conformément à l'article 533ter du Code des sociétés, un ou plusieurs actionnaire(s) possédant ensemble au moins 3 % du capital de la Société a/ont le droit d'ajouter de nouveaux points à l'ordre du jour d'une assemblée générale et de déposer des propositions de décisions concernant des points qui étaient ou seront inscrits à l'ordre du jour d'une assemblée générale. Ce droit ne s'applique pas aux assemblées générales qui sont convoquées en raison de l'absence des quorums de présence requis pour une première assemblée dûment convoquée.

Les actionnaires qui exercent ce droit doivent remplir les deux conditions suivantes pour que la/les proposition(s) puisse(nt) être analysée(s) par l'assemblée générale : (i) ils doivent prouver qu'ils détiennent le pourcentage d'actions susmentionné à la date de leur demande (soit par l'établissement d'un certificat d'enregistrement de ces actions dans le registre des actionnaires de la Société, soit par l'établissement d'un certificat par un teneur de compte agréé ou par un organisme de liquidation prouvant que le nombre respectif d'actions dématérialisées sont enregistrées au nom de l'actionnaire dans les comptes de ce teneur de compte agréé ou de cet organisme de liquidation) et (ii) ils doivent prouver qu'ils détiennent encore le pourcentage susmentionné des actions à la date d'enregistrement.

La Société doit recevoir des demandes d'ajout de nouveaux points à l'ordre du jour d'assemblées générales et de dépôt de nouvelles propositions de décisions au plus tard 22 jours avant la date de l'assemblée générale. L'ordre du jour révisé sera publié par la Société au plus tard 15 jours avant la date de l'assemblée générale.

#### 16.4.1.8 Droit de poser des questions

Conformément à l'article 540 du Code des sociétés, les actionnaires peuvent interroger les administrateurs au sujet du rapport du Conseil d'administration ou des points inscrits à l'ordre du jour de chaque assemblée générale. Les actionnaires peuvent également interroger le commissaire sur son rapport. De telles questions peuvent être soumises par écrit avant l'assemblée ou être posées lors de l'assemblée. Les questions écrites doivent être notifiées à la Société au plus tard six jours avant l'assemblée.

Les réponses aux questions écrites et orales seront fournies lors de l'assemblée conformément à la loi en vigueur. De plus, les actionnaires qui ont posé les questions écrites doivent satisfaire aux exigences susmentionnées et afférentes à la participation à l'assemblée afin que lesdites questions écrites soient prises en considération.

### **16.5 Description de toute disposition de l'acte constitutif des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement du contrôle qui s'exerce sur la Société**

Le Conseil d'administration de la Société n'a pas été autorisé par l'assemblée générale à acheter ses propres actions et les statuts autorisent le Conseil d'administration à acheter des actions propres en cas de dommage grave imminent à la Société conformément à l'article 620, §1, paragraphe 3 du Code des sociétés belge.

En principe, l'autorisation accordée au Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société en numéraire ou en nature, tout en limitant ou annulant le droit de souscription préférentielle, est suspendue à compter de la date de la notification de la FSMA à la Société d'une offre publique d'acquisition sur les instruments financiers de la Société. Toutefois, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société tenue le 9 juillet 2018 a explicitement autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société en une ou plusieurs opérations, à compter de la date à laquelle la FSMA a notifié la société d'une offre publique d'acquisition sur les instruments financiers de la Société, et sous réserve des limites imposées par le Code des sociétés. Cette autorisation est devenue effective à le 9 juillet 2018 et sera accordée pour une durée de cinq ans jusqu'au 9 juillet 2021.

### **16.6 Obligation de transparence**

La Directive 2004/109/CE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2004 sur l'harmonisation des obligations de transparence concernant l'information sur les émetteurs dont les valeurs mobilières sont admises à la négociation sur un marché réglementé et modifiant la directive 2001/34/CE a été transposée en droit belge par, entre autres, la loi du 2 mai 2007 relative à la publicité des participations importantes dans des émetteurs dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé et portant des dispositions diverses (la « **Loi sur la transparence** ») et l'arrêté royal du 14 février 2008 relatif à la publicité des participations importantes (« **l'Arrêté royal sur la transparence** »).

Le droit belge impose des obligations de publicité à toute personne physique ou entité morale acquérant ou cédant, directement ou indirectement, des titres de la société conférant le droit de vote ou des titres ouvrant le droit d'acquérir des titres de la Société conférant le droit de vote, lorsque, en conséquence d'une telle acquisition ou cession, le nombre total des droits de vote détenus directement ou indirectement par cette personne physique ou morale, seule ou de concert avec d'autres, atteint, dépasse, ou retombe en dessous du seuil (légal) de 5 %, ou un multiple de 5 %, du nombre total des droits de vote liés aux titres de la Société. Toute modification future de ces seuils de publicité obligatoires doit être rendue publique et simultanément signalée à la FSMA.

Conformément à l'article 6 de la Loi sur la transparence, les obligations de publicité susmentionnées devront être respectées chaque fois que les seuils (supérieurs ou inférieurs) susvisés seront dépassés à la suite, *inter*

*alia*: (i) de l'acquisition ou la cession de titres conférant le droit de vote, quelle que soit la manière d'acquisition ou cession, par exemple, par achat, vente, échange, apport, fusion, scission, ou succession ; (ii) du franchissement passif des seuils (résultant d'un évènement changeant la subdivision des droits de vote même sans acquisition ou cession) ; ou (iii) de l'exécution, de la modification ou de la résiliation d'un accord d'action de concert.

Conformément à l'article 6 de la Loi sur la transparence, les obligations de publicité s'appliquent à toute personne physique ou morale acquérant, cédant ou détenant (au moment de l'admission à la négociation sur le marché, au moment du franchissement passif du seuil ou au moment de la conclusion, d'une modification ou de la résiliation d'un accord d'action de concert), « directement » ou « indirectement », des titres conférant le droit de vote ou des droits de vote. À cet égard, une personne physique ou morale est réputée acquérir, céder ou détenir « indirectement » des titres de la Société conférant le droit de vote : (i) quand les titres conférant le droit de vote sont acquis, cédés ou détenus par un tiers qui, peu importe au nom de qui il agit, agit au nom de telle personne physique ou morale ; (ii) quand les titres conférant le droit de vote sont acquis, cédés ou détenus par une société contrôlée (au sens des articles 5 et 7 du Code des sociétés) par telle personne physique ou morale (la notion de « contrôle » implique que différentes personnes seront potentiellement qualifiées de personnes exerçant un contrôle (par exemple, la société mère, la société mère de cette société mère, ainsi que la personne physique contrôlant cette dernière) et seront par conséquent soumis à l'obligation de notification) ; ou (iii) quand une telle personne physique ou morale acquiert ou transfère le contrôle d'une entité détenant des droits de vote de la Société, auquel cas il n'y a pas d'acquisition ou cession d'une participation dans la Société elle-même, mais une acquisition ou transfert de contrôle d'une entité détenant des droits de vote dans la Société.

Si une notification de transparence est requise par la loi, cette notification doit être faite à la FSMA et à la Société, le plus tôt possible et au plus tard dans un délai de quatre jours de cotation à compter du jour suivant la date à laquelle l'évènement donnant lieu à l'obligation de la notification de transparence a eu lieu.

La notification peut être transmise à la Société et la FSMA par voie électronique. Les formulaires requis pour cette notification, ainsi que des explications complémentaires peuvent être trouvés sur le site internet de la FSMA ([www.fsma.be](http://www.fsma.be)).

La violation des obligations de publicité peut entraîner la suspension des droits de vote, une injonction du tribunal de vendre les titres à un tiers et/ou une responsabilité pénale. La FSMA peut également imposer des sanctions administratives.

La Société doit publier toutes les informations contenues dans la notification au plus tard dans les trois jours de cotation qui suivent sa réception. En outre, la Société doit mentionner dans l'annexe à ses comptes annuels, la structure de son actionnariat (telle qu'elle résulte des déclarations qu'elle a reçues). De plus, la Société doit publier le total du capital social, le nombre total de titres conférant le droit de vote et le nombre total de droits de vote (pour chaque catégorie de titres (le cas échéant)), à la fin de chaque mois civil au cours duquel une augmentation ou une baisse de ces nombres est intervenue, ainsi qu'à la date d'admission à la négociation des actions de la Société sur Euronext Brussels et Euronext Paris. Enfin, la Société doit divulguer, selon le cas, le nombre total d'obligations convertibles en titres conférant le droit de vote (le cas échéant), matérialisés ou non par des titres, donnant droit à la souscription de titres conférant le droit de vote non encore émis (le cas échéant), le nombre total de droits de vote qui résulteraient de l'exercice de ces droits de conversion ou de souscription et le nombre total d'actions sans droit de vote (le cas échéant).

Les statuts ne prévoient pas de règles plus strictes que celles décrites dans la loi (le Code des sociétés).

## 17 APPENDIX A — ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

### Abréviations

<b>ARs</b>	Avances récupérables
<b>ATMP</b>	Advanced Therapy Medicinal Product ( <i>Médicaments de Thérapie innovante</i> )
<b>BPF</b>	Bonne Pratique de Fabrication
<b>CCRO</b>	Chief Clinical and Regulatory Officer ( <i>Directeur clinicien et de la réglementation</i> )
<b>CEO</b>	Chief Executive Officer
<b>CFO</b>	Chief Financial Officer
<b>CHU</b>	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
<b>CMO</b>	Chief Medical Officer
<b>CNC</b>	Commission des normes comptables
<b>CSM</b>	Cellules Souches Mésenchymateuses
<b>DU</b>	Delayed Union (fracture)
<b>EFDR/FEDER</b>	European Regional Development Fund ( <i>Fonds Européen de Développement Régional</i> )
<b>EMA</b>	European Medicines Agency ( <i>Agence européenne de Médicaments</i> )
<b>ERP (plateforme)</b>	Enterprise Resource Planning (plateforme)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (aux États-Unis)
<b>FSMA</b>	Financial Services and Markets Authority en Belgique ( <i>Autorité des services et marchés financiers</i> )
<b>GAAP</b>	(Belgian) Generally Accepted Accounting Principles ( <i>Principes comptables</i> )
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice ( <i>Bonne Pratique de Fabrication</i> )
<b>GIE</b>	Groupement d'Intérêt Économique
<b>HCTS</b>	Hepatic Cell Therapy Support SA
<b>IBGE</b>	Institut Bruxellois pour la Gestion de l'Environnement
<b>IFRS</b>	International Financial Reporting Standards
<b>IND</b>	Investigational New Drug application (aux États-Unis)
<b>IRD</b>	Maladie rhumatismale inflammatoire
<b>MSC</b>	Mesenchymal Stem Cells
<b>NU</b>	Pseudarthrose
<b>OC</b>	Obligations convertibles
<b>ODD</b>	Désignation de médicament orphelin
<b>ON</b>	Ostéonécrose
<b>PCGR</b>	Principes comptables généralement reconnus (en Belgique)
<b>PME</b>	Petite et moyenne entreprise
<b>PWTC</b>	Plateforme Wallonne de la Thérapie Cellulaire
<b>RA</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>RC</b>	Fracture en retard de consolidation
<b>SCTS</b>	Skeletal Cell Therapy Support SA

<b>SISE</b>	Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies SA
<b>UE</b>	European Union (Union européenne, UE)
<b>ULB</b>	Université libre de Bruxelles
<b>ULg</b>	Université de Liège
<b>β-TCP</b>	β-tricalcium phosphate (phosphate tricalcique β)

## Définitions

<b>Accord PME</b>	Accord daté du 24 avril 2014 entre la Région wallonne et le Groupement d'Intérêt Économique BOCEGO (composé de la Société et du SCTS) (BOCEGO).
<b>Actions Nouvelles</b>	Actions nouvelles initialement proposées dans le cadre de l'Offre, en ce compris les actions nouvelles proposées suite au possible exercice de l'Option d'Augmentation.
<b>Actions Supplémentaires</b>	Actions existantes de la Société couvertes par l'option de Sur-allocation
<b>Administrateurs exécutifs</b>	Administrateurs chargés de la gestion quotidienne de la Société
<b>Allogénique</b>	Se dit des tissus ou cellules lorsque le donneur est différent du bénéficiaire (à savoir le patient)
<b>Arthrodèse vertébrale</b>	Procédure chirurgicale consistant à poncer deux ou plusieurs vertèbres afin d'obtenir la fusion d'une partie instable de la colonne vertébrale ou d'immobiliser un segment de mouvement vertébral douloureux.
<b>Assurance D&amp;O</b>	Couvre la responsabilité personnelle des dirigeants et mandataires d'une société découlant d'actes fautifs au niveau de leur capacité de gestion. L'indemnisation (remboursement) des pertes et des frais de défense est couverte.
<b>ATH</b>	Arthroplastie totale de la hanche.
<b>Atrophique</b>	Se dit d'une non-consolidation, caractérisée par une absence de cal, une déficience au niveau de la vascularisation osseuse et un mauvais potentiel de guérison
<b>Autologue</b>	Se dit des tissus ou cellules lorsque le donneur est identique au bénéficiaire (à savoir le patient)
<b>Autorité compétente</b>	Organisation qui régleme les médicaments à usage humain conformément aux directives européennes et à la législation nationale. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains nécessitent l'autorisation de l'autorité compétente.
<b>Banque de tissus</b>	Entité titulaire d'une licence, d'une accréditation ou réglementée selon la législation fédérale ou de son État afin de se livrer à la récupération, à la sélection, au test, au traitement, au stockage ou à la distribution de matières premières biologiques d'origine humaine. La Société a obtenu une licence de banque de tissus pour la manipulation de matériaux biologiques humains autologues et une licence de banque de tissus pour la manutention en collaboration avec des banques de tissus d'hôpitaux de matériaux biologiques humains allogéniques.

<b>Biovigilance (MCH)</b>	Processus consistant en le suivi, le relevé et le fait d'éviter l'ensemble des risques liés à l'utilisation thérapeutique de produits dérivés de matériel biologique humain, conformément à la loi belge (telle que promulguée en date du 12 décembre 2003 et telle que modifiée en date du 17 juillet 2017).
<b>BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)</b>	Norme de qualité éthique et scientifique internationale qui s'applique à la conception et à la réalisation d'essais cliniques impliquant la participation d'êtres humains.
<b>BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)</b>	Ensemble des règles qui régissent la fabrication industrielle de manière à obtenir un produit satisfaisant aux exigences spécifiques d'usage.
<b>Cal</b>	Tissu osseux et cartilagineux désorganisé qui se forme autour des extrémités d'un os fracturé pendant sa guérison. Il se résorbe lorsque la fracture est consolidée et est finalement remplacé par du véritable os.
<b>Cellules souches mésenchymateuses</b>	Cellules souches multipotentes qui peuvent se convertir en cellules osseuses, cellules cartilagineuses, cellules graisseuses, etc.
<b>Charte de gouvernance d'entreprise</b>	Charte de gouvernance d'entreprise de la Société.
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Liège
<b>Code belge de gouvernance d'entreprise</b>	Le Code belge tel que publié le 9 décembre 2004 par le comité belge sur la Gouvernance d'Entreprise et tel que modifié en date du 12 mars 2009.
<b>Code des sociétés</b>	Loi belge du 7 mai 1999 contenant le Code des sociétés.
<b>Comité d'audit</b>	Comité d'audit mis en place par le Conseil d'administration
<b>Comité de nomination et de rémunération</b>	Comité de nomination et de rémunération de la Société mis en place par le Conseil d'administration.
<b>Comité d'éthique</b>	Comité mis en place et qui assure que la recherche effectuée au sein d'un hôpital est conforme aux principes moraux et éthiques. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains nécessitent l'avis positif du comité d'éthique.
<b>Conseil d'administration</b>	Conseil d'administration de la Société.
<b>Date d'Admission</b>	Date à laquelle les actions de la Société seront admises à la négociation sur Euronext Brussels et Euronext Paris.
<b>Date d'Attribution</b>	Date à laquelle le Prix de l'Offre sera déterminé et à laquelle les Actions Proposées seront attribuées aux investisseurs les ayant dûment souscrites.
<b>Date de Clôture</b>	Date de clôture de l'Offre.
<b>Désignation de médicament orphelin</b>	Statut particulier accordé à un médicament mis au point pour traiter des maladies ou des troubles rares. Il permet au produit de jouir d'une exclusivité lorsqu'il arrive sur le marché et crée une valeur ajoutée (p.ex. une approbation de commercialisation plus aisée, des périodes d'exclusivité prolongées, une réduction des frais, etc.) L'EMA et la FDA ont accordé ce statut à PREOB® et ALLOB® dans l'ostéonécrose de la tête fémorale.
<b>Directive Document d'enregistrement</b>	Directive 2003/71/CE ainsi que de quelconques mesures de mise en œuvre pertinentes dans chaque État membre (telles que modifiées de temps à autre).
<b>Ectopique</b>	Survenant dans un endroit différent de son endroit normal
<b>Équipe de direction</b>	Équipe composée du CEO, CFO, CCRO et du CMO.
<b>Euronext Brussels</b>	Le marché réglementé exploité par Euronext Brussels SA/NV.

<b>Euronext Paris</b>	Le marché réglementé exploité par Euronext Paris SA.
<b>Ex vivo</b>	S'effectuant en dehors de l'organisme.
<b>Exemption hospitalière</b>	Permet aux hôpitaux et aux médecins praticiens de fournir aux patients des produits répertoriés ATMP, p.ex., en cas d'important besoin médical non satisfait en raison de l'absence d'autre solution ATMP autorisée disponible. Lesdits produits sont fabriqués sur mesure pour un seul patient, préparés sur une base non-routinière et utilisés au sein du même État membre dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin praticien.
<b>Forage biopsique ou forage de décompression</b>	Procédure chirurgicale pour le traitement de l'ostéonécrose de la tête fémorale consistant en le forage d'un petit orifice dans le col fémoral et à travers la zone osseuse nécrotique. L'objectif est de réduire la pression osseuse interne et d'accroître le flux sanguin.
<b>Fourchette de prix de l'Offre</b>	Fourchette de prix des actions figurant dans le présent Document d'enregistrement.
<b>Fracture de retard de consolidation</b>	Affection définie comme une fracture qui n'est pas consolidée dans le délai normal de guérison.
<b>GIE BOCEGO</b>	Groupement d'Intérêt Économique BOCEGO, composé de la Société et de SCTS.
<b>Global Coordinator</b>	Bryan, Garnier & Co Ltd.
<b>Groupe</b>	La Société et SCTS.
<b>HCTS (Hepatic Cell Therapy Support SA)</b>	Société à responsabilité limitée constituée selon la législation belge, dont le siège social se trouve rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies et immatriculée dans le registre des entités juridiques sous le numéro 0841.727.891.
<b>Homéostasie</b>	Processus autorégulé par lequel les systèmes biologiques maintiennent leur stabilité interne.
<b>Hypotrophique</b>	Se dit d'une non-consolidation, caractérisée par l'absence de formation de cal et une mauvaise réponse de guérison en raison d'une activité biologique faible.
<b>Joint Bookrunners</b>	Bryan, Garnier & Co Ltd., Kepler Capital Markets et Banque Degroof.
<b>Jour Ouvrable</b>	Tout jour autre que le samedi ou le dimanche au cours duquel les banques sont en règle générale ouvertes à Bruxelles.
<b>JTA<sup>®</sup></b>	Viscosupplément amélioré pour l'ostéoartrite
<b>Loi Document d'enregistrement</b>	Loi belge du 16 juin 2006 relative aux offres publiques d'instruments de placement et aux admissions d'instruments de placement à la négociation sur des marchés réglementés.
<b>Maladies rhumatismales inflammatoires</b>	Maladies auto-immunes caractérisées par l'inflammation et la perte de fonction des muscles, articulations, os et autres tissus et produisant des symptômes comme la douleur, le gonflement et la raideur (p.ex. l'ostéoartrite, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante...)
<b>Médicaments de thérapie innovante</b>	Médicaments à usage humain fondés sur la thérapie génique, la thérapie génique somatique ou l'ingénierie tissulaire (classification EMA 1394/2007).
<b>M-ERA.net</b>	Réseau bénéficiant d'un financement de l'UE et mis en place afin de soutenir et d'améliorer la coordination des programmes de recherche européens ainsi que le financement y relatif en science des matériaux et ingénierie.
<b>MXB</b>	Combiné matrice-cellule selon la Société pour les anomalies osseuses graves et les applications maxillo-faciales.

<b>Offre</b>	Offre publique en Belgique et en France aux Investisseurs Particuliers et placement privé envers certains Investisseurs Institutionnels dans certaines juridictions en dehors des États-Unis conformément au Règlement S du Securities Act.
<b>Option d'augmentation</b>	Option consistant en l'accroissement du montant des Actions Nouvelles jusqu'à 15 %.
<b>Option de sur-allocation</b>	Option octroyée à Bryan, Garnier & Co Ltd., agissant à la fois pour son propre compte ainsi que pour Kepler Capital Markets et la Banque Degroof.
<b>Ostéoblaste</b>	Cellule ostéoformatrice
<b>Ostéoclaste</b>	Cellule ayant une action destructrice sur le tissu osseux.
<b>Ostéonécrose (de la hanche)</b>	Affection caractérisée par la mort des cellules osseuses et corollairement par la perte de moelle. Il s'agit d'une affection douloureuse qui progressivement dégenère l'articulation de la hanche et peut aboutir le cas échéant à l'effondrement de la tête fémorale.
<b>Ostéoporose</b>	Affection caractérisée par une diminution excessive de la densité osseuse, aboutissant à une fragilisation des os et un risque accru de fracture.
<b>Ostéosynthèse</b>	Procédure chirurgicale mise en œuvre afin de stabiliser une fracture au moyen de dispositifs mécaniques comme des plaques métalliques, des broches, des tiges, des fils ou des vis.
<b>Pharmacovigilance</b>	Processus de collecte, suivi et évaluation des événements indésirables au sein d'essais cliniques à des fins d'innocuité.
<b>Phase I/IIA</b>	Première étude pilote preuve de concept sur l'homme durant laquelle le produit sera administré pour la première fois à des humains et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués. Tel est le cas de l'ALLOB® dans le retard de consolidation.
<b>Phase IIA</b>	Étude pilote preuve de concept dans laquelle le produit a déjà été administré à des humains — le plus souvent pour une indication différente — et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués. Tel est le cas du PREOB® dans l'ostéoporose et de l'ALLOB® dans l'arthrodèse.
<b>Phase III</b>	Étude pivot dans laquelle le produit s'est déjà révélé sûr et efficace pour l'indication et dans laquelle la sécurité et l'efficacité seront davantage conformées au sein de groupes de patients plus vastes. Tel est le cas du PREOB® dans l'ostéonécrose et la non-consolidation.
<b>Phase IV</b>	Études réalisées après la commercialisation du produit afin de rassembler des informations quant à l'effet du médicament sur diverses populations et à de quelconques effets secondaires liés à une utilisation à long terme.
<b>Plateforme ERP</b>	Une plateforme ERP est un logiciel servant à gérer des données concernant les données financières, les actifs de l'entreprise et le personnel.
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	Maladie inflammatoire systémique chronique qui affecte les articulations.
<b>Pratiques de Marché Primaire</b>	Arrêté royal belge tel que publié en date du 17 mai 2007.

<b>Préostéoblaste</b>	Cellule mésenchymateuse différenciée déjà impliquée dans la lignée ostéoblastique (afin de se transformer en un ostéoblaste).
<b>Principes comptables généralement reconnus en Belgique (PCGR)</b>	Cadre juridique applicable en Belgique.
<b>Prix de l'Offre</b>	Prix unitaire en euros auquel les Actions Proposées seront achetées
<b>Document d'enregistrement</b>	Le présent document ainsi que tout supplément à ce dernier.
<b>Pseudarthrose</b>	Affection caractérisée par l'absence de consolidation de deux fragments osseux après 6-9 mois puisque tous les processus réparateurs ont pris fin, impliquant dès lors une autre intervention chirurgicale.
<b>Réfractaire</b>	Résistant à un certain processus ou traitement.
<b>Règlement Document d'enregistrement</b>	Règlement 809/2004/CE de la Commission européenne, mettant en œuvre la Directive Document d'enregistrement.
<b>Règlement S</b>	Règlement S selon le Securities Act.
<b>Scoliose</b>	Affection causant une anormalité de la colonne vertébrale.
<b>Securities Act</b>	Le Securities Act de 1933, tel qu'amendé, aux États-Unis.
<b>Skeletal Cell Therapy Support SA</b>	Société à responsabilité limitée constituée selon la législation belge, dont le siège social se trouve rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies et immatriculée dans le registre des entités juridiques sous le numéro 0841.570.812.
<b>Société</b>	Bone Therapeutics SA.
<b>Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies SA</b>	Société à responsabilité limitée constituée selon la législation belge, dont le siège social se trouve rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies et immatriculée dans le registre des entités juridiques sous le numéro 0841.727.101.
<b>Spondylolisthésis</b>	Affection dans laquelle une ou plusieurs vertèbre(s) glisse(nt) en dehors de son emplacement par rapport à la/aux vertèbre(s) voisine(s).
<b>Sténose</b>	Rétrécissement d'un canal ou vaisseau. Dans ce document, la sténose du canal rachidien est le rétrécissement des espaces au sein de la colonne vertébrale, lequel induit une pression sur la moelle épinière et sur les nerfs.
<b>Tiers payant</b>	Institution ou société qui rembourse les prestataires de soins de santé pour les services rendus à un tiers (à savoir le patient).
<b>Warrants</b>	Warrants émis par la Société

## **18 APPENDIX B – STATUTS COORDONNES (DOCUMENT OFFICIEL)**

### **BONE THERAPEUTICS**

Société anonyme faisant ou ayant fait publiquement appel à l'épargne

**Charleroi (6041— Gosselies) - rue Auguste Piccard, 37**

---

TVA BE 0882.015.654  
RPM Mons — Charleroi, Division Charleroi

---

<p><b>COORDINATION DES STATUTS SUITE À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE DU 10 OCTOBRE 2018</b></p>
---

Société constituée sous la forme de SPRL, aux termes d'un acte reçu par le notaire Sophie Maquet, à Bruxelles, le 16 juin 2006, publié aux annexes du Moniteur belge du 3 juillet suivant sous le numéro 06106424.

Dont les statuts ont été modifiés comme suit :

- suivant procès-verbal dressé par le notaire Pierre-Edouard Noteris, à Uccle, le 5 septembre 2006, publié auxdites annexes du Moniteur belge du 25 septembre 2006 sous le numéro 06147016;
- suivant procès-verbal, aux termes duquel elle a été transformée en SA, dressé par le notaire Pierre-Edouard Noteris, à Uccle, le 7 mars 2007, publié auxdites annexes du 26 mars 2007 sous le numéro 07045321;
- suivant procès-verbal dressé par Sophie Maquet, notaire associé à Bruxelles, le 12 novembre 2008, publié auxdites annexes du 11 décembre suivant numéro 08191674;
- suivant procès-verbal dressé par le notaire associé Sophie Maquet le 3 mars 2009, publié auxdites annexes du 26 mars suivant sous le numéro 09044455;
- suivant procès-verbal dressé par le notaire associé Sophie Maquet le 15 décembre 2009, publié auxdites annexes du 8 janvier 2010 sous le numéro 10004252;
- suivant procès-verbal dressé par Hubert Michel, notaire associé à Charleroi, le 13 janvier 2011, publié auxdites annexes du 1<sup>er</sup> février suivant sous le numéro 11017060;
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire associé à Charleroi, le 24 novembre 2011, publié auxdites annexes du 16 décembre suivant sous le numéro 11188855.

- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire associé à Charleroi, le 27 novembre 2012, publié aux annexes du Moniteur belge du 17 décembre suivant sous le numéro 12202375.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 10 juin 2013, publié aux annexes du Moniteur belge du 21 juin suivant sous le numéro 13094315.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 24 février 2014, publié auxdites annexes du 14 mars suivant sous le numéro 14061817.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 10 juillet 2014, publié auxdites annexes du 28 juillet suivant sous le numéro 14144450.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 18 décembre 2014, publié auxdites annexes du 13 janvier 2015, sous le numéro 15005925.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 5 février 2015, publié auxdites annexes auxdites annexes mars suivant sous le numéro 15033693.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 11 février 2015, publié auxdites annexes auxdites annexes 5 mars suivant sous le numéro 15034905.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 30 octobre 2017, publié auxdites annexes du 16 novembre suivant sous le numéro 17160311.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 9 mars 2018, publié auxdites annexes du 4 avril suivant sous le numéro 18055426.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 11 avril 2018, publié auxdites annexes du 26 avril suivant sous le numéro 18067963.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 9 mai 2018, publié auxdites annexes du 31 mai suivant, sous le numéro 18084512.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 6 juin 2018, publié auxdites annexes du 22 juin suivant, sous le numéro 18097478.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 9 juillet 2018, publié auxdites annexes du 26 juillet suivant, sous le numéro 18116295.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 11 juillet 2018, publié auxdites annexes du 03 août 2018 sous le numéro 1821146.
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 22 août 2018, publié auxdites annexes le 6 septembre suivant sous le numéro 18134838 ;
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 12 septembre 2018, publié auxdites annexes le 28 septembre suivant sous le numéro 18144219 ;
- suivant procès-verbal dressé par Jean-Philippe Matagne, notaire à Charleroi, le 10 octobre 2018, en cours de publication auxdites annexes ;

### ARTICLE 1 — FORME ET DÉNOMINATION

La société a la forme d'une société anonyme faisant ou ayant fait publiquement appel à l'épargne et porte la dénomination **Bone Therapeutics**.

Cette dénomination sera toujours précédée ou suivie des mots « société anonyme » ou de l'abréviation « SA » ou, en néerlandais, des mots « naamloze vennootschap » ou de l'abréviation « NV ».

### ARTICLE 2 — SIÈGE SOCIAL

Le siège social est établi à **Charleroi (6041— Gosselies), rue Auguste Piccard, 37**.

Le Conseil d'administration peut transférer le siège social en tout autre endroit en Belgique moyennant le respect de la législation en vigueur en matière d'emploi des langues. Tout transfert du siège social est publié aux Annexes du Moniteur belge par les soins du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration est en outre autorisé à établir des sièges administratifs, sièges d'exploitation, succursales et filiales tant en Belgique qu'à l'étranger.

### ARTICLE 3 — OBJET

La société a pour objet, tant en Belgique qu'à l'étranger, en son nom propre ou au nom de tiers, pour son compte propre ou pour le compte d'autrui ou en participation avec des tiers :

- la recherche et le développement de produits et de procédés dans les domaines pharmaceutiques, biotechnologiques, cellulaires ou dérivés pouvant avoir une valeur économique en santé humaine ou vétérinaire, en diagnostic et en thérapeutique, en nutraceutique ou en cosmétique, basé entre autres sur la génétique, la biologie cellulaire et la pharmacologie in vitro ou in vivo;
- la commercialisation des produits ou des procédés dans les champs d'application précités;
- l'acquisition, l'aliénation, l'exploitation, la valorisation, la commercialisation et la gestion de tous droits intellectuels quelconques, droits de propriété, droits d'usage, marques, brevets, épures, licences et cetera.
- le dépôt et l'exploitation des brevets, dessins et modèles, marques et autres droits intellectuels et patrimoniaux issus des objets qui précèdent;
- la formation, l'information, la publication et l'édition sur tous supports en relation avec les objets qui précèdent.

La société peut effectuer, tant en Belgique qu'à l'étranger, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières et immobilières qui sont de nature à élargir ou à promouvoir de manière directe ou indirecte son entreprise. Elle peut acquérir tous biens mobiliers et immobiliers, même si ceux-ci n'ont aucun lien direct ou indirect avec l'objet de la société.

Elle peut consentir toute forme de sûreté en garantie d'engagements d'une société liée, associée, avec laquelle il existe un lien de participation ou de tout tiers en général.

Elle peut, par n'importe quel moyen, prendre des intérêts dans, coopérer ou fusionner avec toutes associations, affaires, entreprises ou sociétés qui ont un objet social identique, similaire ou connexe, ou qui sont susceptibles de favoriser son entreprise ou de faciliter la vente de ses produits ou services.

#### **ARTICLE 4 — DURÉE**

La société est constituée pour une durée illimitée.

### **TITRE II — CAPITAL ET TITRES**

#### **ARTICLE 5 — CAPITAL SOCIAL**

Le capital de la société est fixé à la somme de **douze millions cent seize mille cinq cent quarante-quatre euros treize cents (12.116.544,13 €)**, représenté par 8.035.733 actions sans désignation de valeur nominale représentant chacune 1/8.035.733ième du capital.

#### **ARTICLE 6 — MODIFICATION DU CAPITAL SOCIAL**

Le capital social peut être augmenté ou réduit par décision de l'assemblée générale délibérant selon les dispositions prévues pour la modification des statuts.

Lors de chaque augmentation de capital, les nouvelles actions à souscrire en espèces doivent être offertes par préférence aux actionnaires proportionnellement à la partie du capital que représentent leurs actions durant une période d'au moins quinze jours à compter du jour de l'ouverture de la souscription. L'assemblée générale détermine le prix de souscription et le délai durant lequel le droit de préférence peut être exercé. Toutefois, ce droit de préférence pourra être limité ou supprimé par l'assemblée générale statuant dans l'intérêt social et comme en matière de modification des statuts.

En cas d'augmentation de capital avec création d'une prime d'émission, le montant de cette prime doit être intégralement libéré à la souscription. La prime doit être comptabilisée sur un compte indisponible dénommé « Primes d'émission » qui ne peut être réduit ou supprimé que par une décision de l'assemblée générale délibérant selon les dispositions prévues par le Code des sociétés pour la modification des statuts. La prime d'émission constituera, au même titre que le capital social, la garantie des tiers.

Une réduction du capital social ne peut être décidée que moyennant le traitement égal des actionnaires qui se trouvent dans des conditions identiques et selon les modalités prévus par le Code des sociétés.

#### **ARTICLE 7 — CAPITAL AUTORISÉ**

Le Conseil d'administration est autorisé à augmenter le capital social en une ou plusieurs fois, à concurrence de onze millions quarante-trois mille deux cent vingt euros cinquante-huit centimes (11.043.220,58 €), aux conditions prévues par les dispositions légales, conformément aux modalités à fixer par le Conseil d'administration.

Cette autorisation est valable pendant une période de cinq ans à dater de la publication de la modification des statuts décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 9 juillet 2018.

Cette autorisation peut être renouvelée conformément aux prescriptions légales en la matière. Cette autorisation peut également être utilisée en ce qui concerne :

- 1° les augmentations de capital ou les émissions d'obligations convertibles ou de droits de souscription à l'occasion desquelles le droit de préférence des actionnaires est limité ou supprimé (article 605 al.1, 1° du Code des sociétés);
- 2° les augmentations de capital ou les émissions d'obligations convertibles à l'occasion desquelles le droit de préférence des actionnaires est limité ou supprimé en faveur d'une ou plusieurs personnes déterminées, autres que les membres du personnel de la société ou de ses filiales (article 605 al.1, 2° du Code des sociétés) ;
- 3° les augmentations de capital effectuées par incorporation de réserves (article 605 al.1, 3° du Code des sociétés).

Les augmentations de capital décidées en vertu de la présente autorisation peuvent se réaliser par apports en numéraire ou, dans les limites des conditions légales, en nature, avec ou sans création de nouvelles actions, privilégiées ou non, avec ou sans droit de vote, avec ou sans droit de souscription. Ces augmentations de capital peuvent se réaliser avec ou sans prime d'émission.

Lorsqu'il fait usage de l'autorisation d'augmenter le capital, le conseil ayant la faculté de substituer, est compétent pour adapter les statuts à l'effet de modifier le montant du capital social et, en cas d'émission de titres nouveaux, le nombre d'actions.

Les primes d'émission, s'il en existe, seront affectées au compte des « Primes d'émission » qui, comme le capital social, constituera la garantie des tiers et dont il ne pourra être disposé que conformément aux dispositions légales en vigueur pour la modification des statuts, sauf s'il s'agit de l'incorporation de ces primes au compte capital.

Le Conseil d'administration peut, conformément à la loi et dans l'intérêt social, limiter ou supprimer le droit de préférence, même en faveur d'une ou plusieurs personnes déterminées, autres que les membres du personnel de la société ou de ses filiales.

En vertu d'une décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires qui s'est tenue le 9 juillet 2018, le conseil d'administration peut également utiliser les autorisations énoncées ci-dessus après la réception par la société d'une communication de l'Autorité des services et marchés financiers selon laquelle elle a été saisie d'un avis d'offre publique d'acquisition visant la société, par des apports en numéraire en limitant ou en supprimant le droit de préférence des actionnaires (en ce compris au bénéfice d'une ou plusieurs personnes déterminées qui ne sont pas employées de la société ou de ses filiales) ou par des apports en nature, avec émission d'actions, de droits de souscription ou d'obligations convertibles, dans le respect des dispositions légales applicables. Le conseil d'administration ne peut exercer ces pouvoirs que si la communication susvisée de l'Autorité des services et marchés financiers a été reçue par la société avant le 9 juillet 2021.

## **ARTICLE 8 — ACQUISITION, PRISE EN GAGE ET ALIÉNATION D' ACTIONS PROPRES**

La société peut acquérir ou prendre en gage ses propres actions dans les conditions prévues par la loi. Le Conseil d'administration est autorisé à aliéner en bourse ou hors bourse les actions de la société acquises par cette dernière, aux conditions qu'il détermine, sans autorisation préalable de l'assemblée générale, conformément à la loi.

Les autorisations visées ci-dessus s'étendent aux acquisitions et aliénations d'actions de la société faites par les filiales directes de celle-ci, telles que ces filiales sont définies par les dispositions légales relatives à l'acquisition d'actions de leur société mère par des sociétés filiales, et sont prorogables dans les conditions prévues par la loi.

## **ARTICLE 9 — APPEL DE FONDS**

Le Conseil d'administration décide souverainement de la date et de la manière selon laquelle les appels de fonds sur les actions qui ne sont pas entièrement libérées sont effectués.

Si un actionnaire n'a pas effectué les versements demandés sur ses actions dans le délai fixé par le Conseil d'administration, l'exercice des droits de vote afférents auxdites actions est suspendu de plein droit aussi longtemps que ces versements n'auront pas été effectués. En outre, l'actionnaire sera redevable de plein droit à la société d'un intérêt moratoire égal au taux légal majoré de deux pour cent.

Si l'actionnaire reste toujours en défaut après une mise en demeure envoyée par lettre recommandée après l'expiration du délai fixé par le Conseil d'administration, ce dernier peut faire vendre les actions concernées par la voie la plus adéquate, sans préjudice au droit de la société de lui réclamer le solde dû, ainsi que tous dommages-intérêts éventuels.

L'actionnaire ne peut libérer ses actions de manière anticipée sans l'accord préalable du Conseil d'administration.

## **ARTICLE 10 — CATÉGORIES DE TITRES**

La société peut, par décision du Conseil d'administration, émettre des obligations, garanties ou non, notamment par une hypothèque, conformément aux règles énoncées dans le Code des sociétés.

La société peut également, par décision de l'assemblée générale ou, le cas échéant, du Conseil d'administration dans le cadre du capital autorisé, émettre des obligations convertibles ou des droits de souscription, conformément aux règles énoncées dans le Code des sociétés.

Des certificats se rapportant à des actions, parts bénéficiaires, obligations convertibles ou droits de souscription peuvent être émis, en collaboration ou non avec la société, par une personne morale qui conserve ou acquiert la propriété des titres auxquels se rapportent les certificats et s'engage à réserver tout produit ou revenu de ces titres au titulaire des certificats, le tout conformément aux règles énoncées dans le Code des sociétés.

## **ARTICLE 11 — NATURE DES ACTIONS ET REGISTRE DES ACTIONS**

Les actions non entièrement libérées sont nominatives.

Les actions entièrement libérées et les autres titres de la société sont nominatifs ou dématérialisés dans les limites prévues par la loi.

Leur titulaire peut, à tout moment et à ses frais, demander la conversion de ses titres en titres nominatifs ou en titres dématérialisés.

Le titre dématérialisé est représenté par une inscription en compte au nom de son propriétaire ou de son détenteur auprès d'un teneur de compte agréé ou d'un organisme de liquidation.

Il est tenu au siège social, un registre pour chaque catégorie de titres nominatifs. Tout titulaire de titres peut prendre connaissance du registre relatif à ces titres. Aucune cession d'actions nominatives ne sera opposable à la société si elle n'a pas été préalablement inscrite dans le registre des actionnaires de la société, datée et signée selon les modalités prévues par le Code des sociétés.

Toutes les inscriptions dans ces registres, en ce compris les transferts et conversions, peuvent être valablement effectuées sur la base de documents ou instructions que le cédant, le cessionnaire ou le propriétaire de titres peut adresser par voie électronique ou par tout autre moyen. Il est loisible à la société d'accepter et d'inscrire dans les registres tout transfert qui serait constaté par la correspondance ou d'autres documents établissant l'accord du cédant et du cessionnaire.

#### **ARTICLE 12 — EXERCICE DES DROITS AFFÉRENTS AUX TITRES**

À l'égard de la société, les actions et les autres valeurs mobilières visées par l'article 10 des statuts sont indivisibles. Si un de ces titres appartient à plusieurs personnes ou si les droits afférents à un de ces titres sont divisés entre plusieurs personnes, le Conseil d'administration a le droit de suspendre l'exercice des droits y afférents jusqu'à ce qu'une seule personne ait été désignée comme propriétaire du titre à l'égard de la société.

#### **ARTICLE 13 — LES AYANTS CAUSE**

Les droits et obligations afférents aux titres les suivent dans les mains de chaque acquéreur.

### **TITRE III — ADMINISTRATION ET CONTRÔLE**

#### **ARTICLE 14 — COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

La société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois (3) membres au moins, actionnaires ou non, personnes physiques ou personnes morales.

Si une personne morale est désignée comme administrateur de la société, elle doit désigner, en conformité avec les règles prévues par le Code des sociétés, un représentant permanent, habilité à la représenter dans toutes ses relations avec la société. L'administrateur ne peut révoquer son représentant permanent qu'en désignant simultanément son successeur.

La durée de leur mandat ne peut excéder six ans. Les administrateurs dont le mandat a pris fin restent en fonction aussi longtemps que l'assemblée générale, pour quelque raison que ce soit, ne pourvoit pas à leur remplacement.

Les administrateurs sortants sont rééligibles.

Les administrateurs peuvent à tout moment être révoqués par l'assemblée générale.

#### **ARTICLE 15 — VACANCE AVANT L'EXPIRATION**

En cas de vacance au sein du Conseil d'administration, les administrateurs restants ont le droit de pourvoir provisoirement au remplacement sur proposition d'un administrateur élu sur proposition des mêmes actionnaires. L'administrateur ainsi nommé achève le terme du mandat de l'administrateur qu'il remplace.

L'élection définitive de l'administrateur remplaçant est mise à l'ordre du jour de la prochaine réunion de l'assemblée générale.

#### **ARTICLE 16 — PRÉSIDENTENCE**

Le Conseil d'administration élit, parmi ses membres, un président pour une durée identique à celle de son mandat d'administrateur.

## **ARTICLE 17 — RÉUNIONS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Le Conseil d'administration est convoqué par son président, un administrateur-délégué ou deux administrateurs chaque fois que l'intérêt social l'exige. Il se réunit toutefois au moins quatre (4) fois par an.

Les convocations mentionnent le lieu, la date, l'heure et l'ordre du jour de la réunion. Elles sont envoyées au moins deux jours ouvrables avant la réunion par lettre, télécopie, courrier électronique ou tout autre moyen écrit. En cas d'urgence motivée, ce délai peut être inférieur à deux jours ouvrables.

À défaut de président ou en cas d'empêchement de celui-ci, un administrateur désigné à cet effet par ses collègues préside la réunion.

Si tous les administrateurs sont présents ou valablement représentés, la régularité de la convocation ne peut être contestée.

## **ARTICLE 18 — DÉLIBÉRATION**

Le conseil ne pourra valablement délibérer et prendre des décisions que si deux administrateurs au moins sont présents ou représentés.

Le Conseil d'administration ne peut valablement délibérer sur des points qui ne sont pas mentionnés à l'ordre du jour que si tous les administrateurs sont présents personnellement et décident à l'unanimité de délibérer sur ces points.

Tout administrateur peut donner procuration à un autre administrateur par lettre, télécopie, courrier électronique ou tout autre moyen écrit, pour le représenter à une réunion du Conseil d'administration.

Les décisions du Conseil d'administration sont adoptées à la majorité simple des voix.

Si un administrateur a, directement ou indirectement, un intérêt opposé de nature patrimoniale à une décision ou une opération relevant du Conseil d'administration, les règles et formalités prévues par le Code des sociétés devront être respectées. Si, au cours d'une séance du Conseil d'administration réunissant la majorité requise pour délibérer valablement, un ou plusieurs administrateurs, présents ou représentés, s'abstiennent de voter en raison d'un tel intérêt opposé, la ou les décisions concernées sont valablement prises à la majorité des voix des autres administrateurs, présents ou représentés.

Dans les cas exceptionnels dûment justifiés par l'urgence et l'intérêt social, les décisions du Conseil d'administration peuvent être prises par consentement unanime des administrateurs exprimé par écrit. Il ne pourra cependant pas être recouru à cette procédure pour l'arrêt des comptes annuels et l'utilisation du capital autorisé. Sauf stipulation contraire, les décisions prises par consentement unanime exprimé par écrit sont réputées être prises au siège social et entrer en vigueur à la date de la dernière signature par un administrateur.

Les administrateurs peuvent participer à une réunion du Conseil d'administration par conférence téléphonique, vidéoconférence ou par tout autre moyen de communication permettant à tous les administrateurs de communiquer entre eux. Ils sont alors réputés avoir assisté à cette réunion. Sauf stipulation contraire, les décisions sont réputées être prises au siège social et entrer en vigueur à la date de la réunion.

## **ARTICLE 19 — PROCÈS-VERBAUX**

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées dans des procès-verbaux signés par les administrateurs présents ou leur mandataire. Les procurations sont annexées aux procès-verbaux.

Les copies ou extraits, à produire en justice ou ailleurs, sont signés par deux administrateurs ou par un administrateur-délégué. Ce pouvoir peut être délégué à un mandataire.

## **ARTICLE 20 — COMPÉTENCES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Le Conseil d'administration est investi des pouvoirs les plus étendus pour accomplir tous les actes nécessaires ou utiles à la réalisation de l'objet social de la société, à l'exception de ceux que la loi réserve à l'assemblée générale et de ceux délégués, le cas échéant, au comité de direction.

Le Conseil d'administration définit notamment la politique générale de la société; dans ce cadre, il définit notamment les lignes directrices ou les options pour la société et il décide des réformes structurelles importantes.

Le Conseil d'administration peut créer en son sein et sous sa responsabilité un ou plusieurs comités consultatifs (comité d'audit, comité de nomination et de rémunération, comité stratégique, comité scientifique, etc.). Les conditions de désignation des membres de ces comités, leur révocation, leur rémunération, la durée de leur mission et le mode de fonctionnement de ces comités sont déterminés par le Conseil d'administration en respectant les règles prévues par le Code des sociétés.

Le Conseil d'administration peut désigner un ou plusieurs mandataires spéciaux pour des questions spécifiques et déterminées.

Le Conseil d'administration détermine la rémunération des personnes auxquelles il a délégué des compétences. Cette rémunération peut être forfaitaire ou variable.

## **ARTICLE 21 — COMITÉ DE DIRECTION**

Conformément à l'article 524bis du Code des sociétés, le Conseil d'administration peut déléguer ses pouvoirs de gestion à un comité de direction, sans que cette délégation puisse porter sur la politique générale de la société ou sur l'ensemble des actes réservés au Conseil d'administration en vertu d'autres dispositions légales.

Le comité de direction se compose de plusieurs personnes, qu'ils soient administrateurs ou non. Les conditions de désignation des membres du comité de direction, leur révocation, leur rémunération, la durée de leur mission et le mode de fonctionnement du comité de direction sont déterminés par le Conseil d'administration.

Si une personne morale est nommée membre du comité de direction, celle-ci est tenue de désigner parmi ses associés, gérants, administrateurs ou travailleurs, un représentant permanent chargé de l'exécution de cette mission au nom et pour le compte de la personne morale. La personne morale ne peut révoquer son représentant sans simultanément nommer un successeur.

Le Conseil d'administration est chargé de surveiller le comité de direction.

Si un membre du comité de direction a, directement ou indirectement, un intérêt visé par l'article 524ter, §1 du Code des sociétés à une décision ou une opération relevant du comité de direction, les règles et formalités prévues par cette disposition devront être respectées.

## **ARTICLE 22 — RÉMUNÉRATION**

Le mandat d'administrateur est exercé gratuitement, sauf décision contraire de l'assemblée générale.

Les frais de représentation des administrateurs feront l'objet d'un dédommagement pour autant qu'ils soient justifiés et fassent l'objet d'une approbation préalable par la société.

La Société peut déroger aux dispositions de l'article 520ter, alinéas 1 et 2 du Code des sociétés, pour toute personne entrant dans le champ d'application de ces dispositions.

### **ARTICLE 23 — REPRÉSENTATION**

La Société est valablement représentée dans tous ses actes, en ce compris la représentation en justice, par deux administrateurs agissant conjointement ou par un administrateur-délégué n'ayant pas à justifier à l'égard des tiers d'une décision préalable du Conseil d'administration.

Sans préjudice du paragraphe précédent, et dans les limites des compétences qui peuvent être légalement transférées au comité de direction, la société est également valablement représentée par deux membres du comité de direction agissant conjointement.

La Société est également valablement représentée de plein droit en ce qui concerne la gestion journalière par le(s) délégué(s) à la gestion journalière agissant seul ou conjointement en exécution de la décision de délégation du Conseil d'administration.

La Société est en outre valablement représentée par un mandataire, dans les limites de son mandat.

### **ARTICLE 24 — GESTION JOURNALIÈRE**

Le Conseil d'administration peut déléguer la gestion journalière de la société à une ou plusieurs personnes physiques ou morales. Si la personne chargée de la gestion journalière est également administrateur, elle porte le titre d'administrateur-délégué. Dans le cas contraire, elle porte le titre de directeur général.

Le Conseil d'administration est seul compétent pour déterminer les conditions et les limites de cette délégation et y mettre fin.

Lorsque plusieurs personnes sont chargées de la gestion journalière, la société sera valablement représentée dans tous ses actes de gestion journalière, en ce compris la représentation en justice, par une personne chargée de la gestion journalière, qui n'aura pas à justifier à l'égard des tiers d'une décision préalable.

Toute personne chargée de la gestion journalière peut, sous sa responsabilité, déléguer à un tiers de son choix, une partie de ses pouvoirs pour des objets spéciaux et déterminés.

### **ARTICLE 25 — CONTRÔLE**

Dans la mesure requise par la loi, le contrôle de la situation financière, des comptes annuels et de la régularité au regard du Code des sociétés et des statuts des opérations à constater dans les comptes annuels, est confié à un ou plusieurs commissaires nommés par l'assemblée générale parmi les membres de l'Institut des Réviseurs d'Entreprises et qui portent le titre de commissaire.

L'assemblée générale détermine le nombre de commissaires et fixe leurs émoluments.

Les commissaires sont nommés pour une période de trois ans, renouvelable. Sous peine de dommages-intérêts, ils ne peuvent être révoqués en cours de mandat par l'assemblée générale que pour un juste motif et en respectant la procédure prévue par le Code des sociétés.

À défaut de commissaire lorsque la loi en exige un ou lorsque tous les commissaires se trouvent dans l'impossibilité d'exercer leurs fonctions, le Conseil d'administration convoque immédiatement l'assemblée générale aux fins de pourvoir à leur nomination ou à leur remplacement.

#### **ARTICLE 26 — TÂCHES DES COMMISSAIRES**

Les commissaires ont, collectivement ou individuellement, un droit illimité de surveillance et de contrôle sur toutes les affaires sociales. Ils peuvent sur place, prendre connaissance des livres, de la correspondance, des procès-verbaux et généralement de toutes les écritures de la société.

Il leur est remis chaque semestre, par le Conseil d'administration, un état résumant la situation active et passive de la société.

Les commissaires peuvent, à leurs frais, se faire assister par des préposés ou d'autres personnes dont ils sont responsables.

### **TITRE IV — ASSEMBLÉE GÉNÉRALE**

#### **ARTICLE 27 — COMPOSITION ET COMPÉTENCE**

L'assemblée générale régulièrement constituée représente l'ensemble des actionnaires. Les décisions prises par l'assemblée générale sont obligatoires pour tous les actionnaires, même absents ou dissidents.

#### **ARTICLE 28 — RÉUNIONS**

L'assemblée générale ordinaire se réunit le deuxième mercredi du mois de juin à seize heures. Si ce jour tombe un jour férié légal, l'assemblée générale est tenue le jour ouvrable suivant.

Une assemblée générale extraordinaire peut être convoquée chaque fois que l'intérêt de la société l'exige et doit être convoquée chaque fois que des actionnaires représentant le cinquième du capital social le demandent.

Les assemblées générales se réunissent au siège social ou à tout autre endroit indiqué dans les convocations.

#### **ARTICLE 29 — CONVOCATION**

L'assemblée générale se réunit sur convocation du Conseil d'administration ou des commissaires.

Ces convocations contiennent le lieu, la date, l'heure et l'ordre du jour de l'assemblée générale contenant l'indication des sujets à traiter ainsi que les propositions de résolution et sont effectuées dans les formes et délais prescrits par le Code des sociétés.

### **ARTICLE 30 — ADMISSION**

Le droit de participer à une assemblée générale et d'y exercer le droit de vote est subordonné à l'enregistrement comptable des actions au nom de l'actionnaire le quatorzième jour qui précède l'assemblée générale, à vingt-quatre heures (heure belge), soit par leur inscription sur le registre des actions nominatives de la société, soit par leur inscription dans les comptes d'un teneur de compte agréé ou d'un organisme de liquidation, sans qu'il soit tenu compte du nombre d'actions détenues par l'actionnaire au jour de l'assemblée générale.

Les jour et heure visés à l'alinéa précédent constituent la date d'enregistrement.

L'actionnaire indique à la société, ou la personne qu'elle a désignée à cette fin, en tenant compte des formalités mentionnées dans la convocation, sa volonté de participer à l'assemblée générale, au plus tard le sixième jour qui précède la date de l'assemblée. En outre, l'actionnaire détenteur d'actions dématérialisées doit délivrer, ou faire le nécessaire pour que soit délivrée, en tenant compte des formalités mentionnées dans la convocation, au plus tard le sixième jour qui précède la date de l'assemblée générale, à la société, ou à la personne que la société a désignée à cette fin, une attestation émise par le teneur de compte agréé ou par l'organisme de liquidation certifiant le nombre d'actions dématérialisées inscrites au nom de l'actionnaire dans ses comptes à la date d'enregistrement, pour lequel l'actionnaire a déclaré avoir l'intention de participer à l'assemblée.

Dans un registre désigné par le Conseil d'administration, il est indiqué, pour chacun des actionnaires qui a signalé sa volonté de participer à l'assemblée générale, ses nom ou dénomination sociale et adresse ou siège social, le nombre d'actions qu'il détenait à la date d'enregistrement et pour lequel il a déclaré vouloir participer à l'assemblée générale, ainsi que la description des documents qui établissent la détention des actions à cette date d'enregistrement.

### **ARTICLE 31 — REPRÉSENTATION**

Tout actionnaire peut donner procuration à un tiers de son choix par lettre, télécopie courrier électronique ou tout autre moyen écrit, pour le représenter à une réunion de l'assemblée générale, conformément à la loi.

Le Conseil d'administration peut arrêter la forme des procurations dans les convocations. Les procurations doivent parvenir à la société au plus tard le sixième jour qui précède la date de l'assemblée générale.

### **ARTICLE 32 — BUREAU**

Toute assemblée générale est présidée par le président du Conseil d'administration ou, à défaut ou en cas d'empêchement de celui-ci, par une personne désignée à cet effet par l'assemblée générale.

Le président de la réunion désigne un secrétaire, qui ne doit pas nécessairement être actionnaire ou administrateur.

Si le nombre d'actionnaires présents ou représentés le permet, l'assemblée générale choisit deux scrutateurs parmi les actionnaires. Les administrateurs présents complètent, si nécessaire, le bureau.

### **ARTICLE 33 — PROROGATION**

Le Conseil d'administration a le droit de proroger, séance tenante, toute assemblée générale ordinaire ou autre à cinq semaines.

Cette prorogation n'annule pas les autres décisions prises, sauf si l'assemblée générale en décide autrement.

Les formalités remplies pour assister à la première réunion, en ce compris les éventuels dépôts de procurations, resteront valables pour la seconde réunion.

La prorogation ne peut avoir lieu qu'une seule fois. La seconde assemblée générale a le droit d'arrêter définitivement les comptes annuels.

### **ARTICLE 34 — NOMBRE DE VOIX – EXERCICE DU DROIT DE VOTE**

Chaque action donne droit à une voix.

### **ARTICLE 35 — DÉLIBÉRATION**

Avant d'entrer en séance, une liste des présences indiquant le nom des actionnaires et le nombre d'actions qu'ils détiennent est signée par chacun d'eux ou par leur mandataire. Il en est de même pour les titulaires des autres titres émis par la société ou en collaboration avec celle-ci.

L'assemblée générale ne peut délibérer sur des points ne figurant pas à l'ordre du jour, sauf si tous les actionnaires sont présents ou représentés à l'assemblée générale et décident à l'unanimité de délibérer sur ces points.

Sauf disposition légale ou statutaire contraire, toute décision est prise par l'assemblée générale à la majorité simple des voix, quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés. Les votes blancs ou irréguliers ne peuvent être ajoutés aux voix émises.

Les votes se font à main levée ou par appel nominal à moins que l'assemblée générale n'en décide autrement à la majorité simple des voix émises.

Les actionnaires peuvent, à l'unanimité, prendre par écrit toutes les décisions qui relèvent du pouvoir de l'assemblée générale, à l'exception de celles qui doivent être passées par acte authentique. Sauf stipulation contraire, les décisions prises par écrit sont réputées être prises au siège social et entrer en vigueur à la date de la dernière signature par un actionnaire.

### **ARTICLE 36 — PROCÈS-VERBAUX**

Les procès-verbaux de l'assemblée générale sont signés par les membres du bureau et par les actionnaires qui le demandent.

Sauf disposition légale contraire, les copies ou extraits, à produire en justice ou ailleurs, sont signés par deux administrateurs ou par un administrateur-délégué. Ce pouvoir peut être délégué à un mandataire.

## **TITRE V — COMPTES ANNUELS – RÉPARTITION DES BÉNÉFICES**

### **ARTICLE 37 — COMPTES ANNUELS**

L'exercice social commence le premier janvier et se termine le trente-et-un décembre de chaque année.

À la fin de chaque exercice social, il est dressé, par les soins du Conseil d'administration, un inventaire ainsi que les comptes annuels. Dans la mesure requise par la loi, le Conseil d'administration établit en outre un rapport dans lequel il rend compte de sa gestion. Ce rapport comporte un commentaire sur les comptes annuels en vue d'exposer d'une manière fidèle l'évolution des affaires et la situation de la société, ainsi que les autres éléments requis par le Code des sociétés.

### **ARTICLE 38 — APPROBATION DES COMPTES ANNUELS**

L'assemblée générale ordinaire entend, le cas échéant, le rapport de gestion et le rapport des commissaires et statue sur l'approbation des comptes annuels.

Après l'approbation des comptes annuels, l'assemblée générale se prononce par vote spécial sur la décharge des administrateurs et, le cas échéant, des commissaires. Cette décharge n'est valable que si les comptes annuels ne contiennent aucune omission, ni indication fautive dissimulant la situation réelle de la société et, en ce qui concerne les actes faits en violation des statuts, que s'ils ont été spécialement indiqués dans la convocation.

Dans les trente jours de leur approbation par l'assemblée générale, les comptes annuels et, le cas échéant, le rapport de gestion, ainsi que les autres documents mentionnés dans le Code des sociétés, sont déposés à la Banque Nationale de Belgique par les soins du Conseil d'administration.

### **ARTICLE 39 — DISTRIBUTION**

Sur le bénéfice net mentionné dans les comptes annuels, il est prélevé annuellement un montant de cinq (5 pour cent) pour la constitution de la réserve légale, ce prélèvement n'étant plus obligatoire lorsque la réserve atteint un dixième du capital social.

Sur proposition du Conseil d'administration, le solde est mis annuellement à la disposition de l'assemblée générale, qui en détermine souverainement l'affectation à la majorité simple des voix émises, dans les limites imposées par le Code des sociétés.

### **ARTICLE 40 — PAIEMENT DES DIVIDENDES – ACOMPTES**

Les dividendes sont payés à l'époque et aux endroits désignés par le Conseil d'administration.

Chaque action donnera droit à une part égale dans les dividendes distribués par la société.

Le Conseil d'administration peut, dans les limites prévues par le Code des sociétés, distribuer un ou plusieurs acomptes sur le dividende qui sera distribué sur les résultats de l'exercice social en cours.

<b>TITRE VI — DISSOLUTION — LIQUIDATION</b>
---

### **ARTICLE 41 — DISSOLUTION ANTICIPÉE**

Si, par suite de perte, l'actif net est réduit à un montant inférieur à la moitié du capital social, le Conseil d'administration doit soumettre la question de la dissolution de la société à l'assemblée générale et éventuellement proposer d'autres mesures à l'assemblée générale délibérant conformément aux règles prévues par le Code des sociétés.

L'assemblée générale doit se tenir dans un délai n'excédant pas deux mois à dater du moment où la perte a été constatée ou aurait du l'être en vertu des obligations légales ou statutaires.

Si, par suite de perte, l'actif net est réduit à un montant inférieur au quart du capital social, la dissolution pourra être prononcée par le quart des voix émises à l'assemblée générale.

Lorsque l'actif net est réduit à un montant inférieur au minimum légal du capital social, tout intéressé peut demander au tribunal la dissolution de la société. Le tribunal peut, le cas échéant, accorder à la société un délai en vue de régulariser sa situation.

#### **ARTICLE 42 — LIQUIDATION**

En cas de dissolution de la société, pour quelque cause et à quelque moment que ce soit, la liquidation s'opère par les soins de liquidateurs nommés par l'assemblée générale ou, à défaut de pareille nomination, par les soins du Conseil d'administration agissant en qualité de collège de liquidation. Sauf décision contraire, les liquidateurs agissent collectivement. À cette fin, les liquidateurs disposent des pouvoirs les plus étendus conformément aux dispositions applicables du Code des sociétés, sauf restrictions imposées par l'assemblée générale.

Le mandat du liquidateur est exercé gratuitement sauf décision contraire de l'assemblée générale.

#### **ARTICLE 43 — RÉPARTITION**

Après apurement de toutes les dettes, charges et frais de la liquidation, l'actif net servira en premier lieu au remboursement à chacun des actionnaires, en espèces ou en nature, du montant libéré et non encore remboursé de ses actions.

Le solde éventuel est réparti par parts égales entre toutes les actions.

Si le produit net ne permet pas de rembourser toutes les actions, les liquidateurs remboursent par priorité les actions libérées dans une proportion supérieure jusqu'à ce qu'elles soient sur un pied d'égalité avec les actions libérées dans une moindre proportion ou procèdent à des appels de fonds complémentaires à charge des propriétaires de ces dernières.

### **TITRE VII — DISPOSITIONS GÉNÉRALES**

#### **ARTICLE 44 — ÉLECTION DE DOMICILE**

Tout administrateur, directeur général et liquidateur domicilié ou ayant son siège social à l'étranger fait élection de domicile, pendant l'exercice de son mandat, au siège social, où toutes significations et notifications relatives aux affaires de la société et à la responsabilité de sa gestion peuvent valablement lui être faites à son nom, à l'exception des convocations faites conformément aux présents statuts.

Les titulaires d'actions nominatives ou d'autres titres nominatifs émis par la société ou avec la collaboration de la société sont tenus de communiquer à la société tout changement de domicile ou de siège

social. À défaut, ils seront considérés comme ayant fait élection de domicile à leur domicile ou siège social précédent.

CERTIFIÉ CONFORME

---