



Bone Therapeutics

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

" La date du présent document d'enregistrement est le 28 septembre 2021.

Le présent document d'enregistrement est valable pour une période de douze mois à compter de sa date d'approbation (jusqu'au 28 septembre 2022). L'obligation de compléter le présent document d'enregistrement en cas d'éléments nouveaux significatifs, d'erreurs matérielles ou d'inexactitudes importantes ne s'applique pas lorsque le présent document d'enregistrement n'est plus valide.

Le présent Document d'enregistrement a été approuvé en tant que document d'enregistrement par l'Autorité belge des services et marchés financiers (la " FSMA "), en tant qu'autorité compétente en vertu du Règlement (UE) 2017/1129 (le " Règlement Prospectus "). La FSMA approuve uniquement ce Document d'Enregistrement comme répondant aux normes de complétude, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le Règlement Prospectus et cette approbation par la FSMA ne doit pas être considérée comme une approbation de l'émetteur."

Le Conseil d'administration de Bone Therapeutics assume la responsabilité du contenu du Document d'Enregistrement. Le Conseil d'administration déclare, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent aucune omission susceptible d'en affecter le contenu.

Au nom du Conseil d'administration



**mC4Tx SRL,
représenté par Miguel Forte**



**Finsys Management SRL,
représenté par Jean-Luc Vandebroek**

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

Table des matières

1	FACTEURS DE RISQUE	6
1.1	FACTEURS DE RISQUE LIÉS À LA SITUATION FINANCIÈRE ET AUX BESOINS EN CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ	6
1.2	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX ACTIVITÉS COMMERCIALES ET À L'INDUSTRIE DE LA SOCIÉTÉ	8
1.3	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE	9
1.4	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX RISQUES POST-AUTORISATION	11
1.5	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX RISQUES JURIDIQUES ET RÉGLEMENTAIRES	13
1.6	FACTEURS DE RISQUE LIÉS À LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	15
1.7	FACTEURS DE RISQUE LIÉS À LA DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ À L'ÉGARD DES TIERS ET DU PERSONNEL CLÉ	18
2	INFORMATIONS GÉNÉRALES	21
2.1	INFORMATIONS LÉGALES	21
2.2	LANGUE DU PRÉSENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	21
2.3	PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	21
2.4	COMMISSAIRE AUX COMPTES	22
2.5	DÉCLARATIONS PROSPECTIVES	22
2.6	INFORMATIONS SUR LE MARCHÉ ET L'INDUSTRIE	22
2.7	AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES	22
2.8	DISPONIBILITÉ DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	23
3	DES INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES BÉNÉFICES ET PERTES DE L'ENTREPRISE	24
3.1	INFORMATIONS INCORPORÉES PAR RÉFÉRENCE	24
3.2	TITRES ÉMIS PAR LA SOCIÉTÉ	25
3.3	VUE D'ENSEMBLE DU FINANCEMENT	25
3.4	PROCÉDURES JUDICIAIRES	25
3.5	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DANS LES FINANCES DE BONE THERAPEUTICS DEPUIS LE 31 DÉCEMBRE 2020	25
3.6	SITUATION DE TRÉSORERIE ACTUELLE	26
3.7	DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES	26
3.7.1	<i>Droit aux dividendes</i>	26
3.7.2	<i>Politique de dividendes</i>	27
4	APERÇU DES ACTIVITÉS	28
4.1	ÉVÉNEMENTS RÉCENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ	28
4.2	INVESTISSEMENTS	28
4.3	ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ	28
4.4	MISSION ET STRATÉGIE DE L'ENTREPRISE	29
4.5	TECHNOLOGIE	29
4.5.1	<i>ALLOB : produit cellulaire allogène</i>	30
4.5.2	<i>Administration par une approche mini-invasive</i>	31
4.5.3	<i>Optimisation du processus de fabrication des allogéniques</i>	32
4.5.4	<i>JTA-004 : solution protéique sur étagère</i>	32
4.6	PIPELINE CLINIQUE ACTUEL ET PERSPECTIVES	32
4.7	PRINCIPAUX MARCHÉS DES TROUBLES OSSEUX	35
4.7.1	<i>Fractures difficiles à guérir</i>	36
4.7.2	<i>Fusion vertébrale</i>	41
4.8	ARTHROSE DU GENOU	43
4.9	RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES	46
4.9.1	<i>Fractures avec retard de consolidation</i>	46
4.9.2	<i>Fusion vertébrale lombaire</i>	48
4.9.3	<i>Arthrose du genou</i>	49
4.10	CADRE RÉGLEMENTAIRE	51
4.10.1	<i>Réglementation des médicaments</i>	51

4.10.2	<i>Réglementation des sites de production</i>	51
4.10.3	<i>Réglementation des études cliniques</i>	52
4.10.4	<i>Approbation de la commercialisation</i>	53
4.10.5	<i>Fixation des prix et remboursement</i>	54
4.11	ACCORDS MATÉRIELS.....	55
4.11.1	<i>Accord de licence entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevets ULB-028</i>	55
4.11.2	<i>Accord de licence entre Glob-Co et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 (familles de brevets JTA)</i>	55
4.11.3	<i>Accord de sous-licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013, BONE-017, BONE-018 et BONE-019 ALLOB</i>	56
4.12	PARTENARIATS.....	56
4.13	COLLABORATIONS.....	58
4.13.1	<i>Collaborations industrielles</i>	58
4.13.2	<i>Collaborations académiques / cliniques</i>	58
4.14	ACCORDS DE FINANCEMENT.....	59
4.15	AIDES ET SUBVENTIONS.....	60
4.16	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	65
4.16.1	<i>Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés par la Société</i>	65
4.16.2	<i>Marques et dessins ou modèles</i>	69
4.16.3	<i>Désignation de médicament orphelin</i>	69
4.17	FABRICATION.....	69
5	GOVERNANCE D'ENTREPRISE	72
5.1	GÉNÉRAL.....	72
5.2	RESPECT DU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	72
5.3	DÉROGATIONS AU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	72
5.4	CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	74
5.4.1	<i>Composition du Conseil d'administration</i>	74
5.4.2	<i>Autres mandats</i>	77
5.4.3	<i>Rapport d'activité</i>	79
5.4.4	<i>Comités au sein du Conseil d'administration</i>	79
5.5	COMITÉ EXÉCUTIF.....	81
5.5.1	<i>Général</i>	81
5.5.2	<i>Comité exécutif</i>	82
5.5.3	<i>Opération</i>	84
5.6	SYSTÈMES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES.....	85
5.6.1	<i>Mécanisme interne</i>	85
5.6.2	<i>Gestion des risques financiers</i>	85
5.6.3	<i>Contrôles, supervision et actions correctives</i>	86
5.7	RÉGLEMENTATION SUR LES ABUS DE MARCHÉ.....	87
5.8	RAPPORT SUR LES RÉMUNÉRATIONS.....	87
5.8.1	<i>Procédure</i>	87
5.8.2	<i>Politique de rémunération</i>	88
6	TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES	95
6.1	GÉNÉRAL.....	95
6.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS DES ADMINISTRATEURS.....	95
6.2.1	<i>Conseil d'administration du 11 février 2020</i>	95
6.2.2	<i>Conseil d'administration du 5 mai 2020</i>	96
6.2.3	<i>Conseil d'administration du 29 octobre 2020</i>	98
6.3	CONFLITS D'INTÉRÊTS EXISTANTS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DU COMITÉ EXÉCUTIF ET TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES.....	99
6.4	TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES.....	99
6.4.1	<i>Transactions avec Bone Therapeutics USA Inc.</i>	99

6.4.2	<i>Transactions avec la Région wallonne</i>	99
6.4.3	<i>Transactions avec le comité exécutif</i>	100
6.5	TRANSACTIONS AVEC LES AFFILIÉS	100
7	ACTIONS ET ACTIONNAIRES	101
7.1	ACTIONNAIRES	101
7.2	HISTORIQUE DU CAPITAL DEPUIS L'INTRODUCTION EN BOURSE - AUGMENTATION DE CAPITAL ET ÉMISSION D'ACTIONS.....	101
7.3	PLANS DE WARRANTS.....	105
7.3.1	<i>Plans de warrants émis</i>	105
7.3.2	<i>Résumé des plans de warrants en cours</i>	106
8	RÉSUMÉ DES INFORMATIONS DIVULGUÉES EN VERTU DU RÈGLEMENT (UE) N° 596/2014. 108	
9	ANNEXE A - ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS.....	110

1 FACTEURS DE RISQUE

Les risques et incertitudes que la Société considère comme importants sont décrits ci-dessous. La survenance d'un ou plusieurs de ces risques peut avoir un effet négatif important sur les flux de trésorerie, les résultats d'exploitation, la situation financière et/ou les perspectives de la Société et peut même mettre en péril la capacité de la Société à poursuivre son activité. En outre, le cours de l'action de la Société pourrait chuter de manière significative si l'un de ces risques venait à se concrétiser. Toutefois, ces risques et incertitudes pourraient ne pas être les seuls auxquels Bone Therapeutics est confrontée. D'autres risques, y compris ceux qui sont actuellement inconnus ou jugés non significatifs, peuvent également nuire aux activités commerciales de la Société.

Les facteurs de risque sont présentés en sept catégories, en fonction de leur nature. Dans chaque catégorie, le facteur de risque qui, selon l'évaluation de la Société, est le plus important, compte tenu de l'impact négatif sur la Société (y compris toute mesure d'atténuation pertinente) et de la probabilité de sa survenance, est mentionné en premier. Les autres facteurs de risque de chaque catégorie ne sont pas classés en fonction de leur importance.

Les investisseurs potentiels doivent également lire attentivement les informations détaillées figurant ailleurs dans le présent document d'enregistrement (y compris tous les documents qui y sont incorporés par référence) et se faire leur propre opinion avant de prendre toute décision d'investissement.

1.1 Facteurs de risque liés à la situation financière et aux besoins en capitaux de la société

- a. *Bone Therapeutics est une société de biotechnologie en phase clinique et n'a encore commercialisé aucun de ses produits. Elle a donc subi des pertes nettes depuis sa création et prévoit de continuer à subir des pertes nettes dans un avenir prévisible. Par conséquent, la société pourrait ne jamais atteindre une rentabilité durable.***

La Société est une entreprise de biotechnologie active dans l'espace orthopédique. Elle a terminé un essai clinique de phase I/IIa pour le traitement du retard de consolidation (2018) et une étude de phase IIa pour la fusion vertébrale lombaire (2019) avec ALLOB, et une étude de phase IIb pour le traitement de l'arthrose du genou (2018) avec JTA-004. Étant donné que la Société est toujours en train de développer ses produits candidats dans des contextes cliniques et qu'elle n'a achevé le développement d'aucun produit, elle ne prévoit pas de générer des revenus des ventes dans un avenir prévisible et a subi des pertes importantes depuis sa constitution en 2006. Selon les normes IFRS, les bénéfices non répartis négatifs au 30 juin 2021 s'élevaient à 74,60 millions d'euros. Ce montant se trouve dans l'état consolidé intermédiaire des variations des capitaux propres dans le rapport intermédiaire au 30 juin 2021 (à la page 7). Ces pertes résultent principalement des coûts engagés dans la recherche et le développement, les tests précliniques, le développement clinique de ses produits candidats ainsi que des coûts engagés pour les programmes de recherche et des frais généraux et administratifs. À l'avenir, la société a l'intention de poursuivre ses efforts pour mener des tests précliniques, le développement de produits, les essais cliniques et les activités de conformité réglementaire et d'améliorer les capacités de fabrication. Ces activités, ainsi que les frais généraux et administratifs prévus, entraîneront des pertes importantes pendant plusieurs années. Au cours des prochaines années, la société prévoit que ses dépenses et ses pertes consolidées cumulées augmenteront de manière substantielle, principalement en raison de ce qui suit :

- la réalisation de l'essai clinique de phase IIb avec son produit de thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB, chez des patients souffrant de fractures du tibia difficiles à guérir, en utilisant son processus de production optimisé, et
- l'expansion du pipeline préclinique et clinique avec de nouvelles indications grâce à de nouvelles technologies.

L'ampleur des pertes nettes futures de la Société dépendra, en partie, du taux de croissance futur de ses dépenses et de sa capacité à générer des revenus. Elle peut rencontrer des dépenses imprévues, des difficultés, des complications, des retards et d'autres facteurs inconnus qui peuvent avoir un effet négatif important sur ses activités et sa situation financière. De plus, ces pertes, parmi d'autres éléments, continueront à faire diminuer le fonds de roulement de la Société et les fonds propres. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir qu'elle générera des données cliniques positives, qu'elle recevra l'approbation des autorités réglementaires, qu'elle réalisera des revenus ou qu'elle atteindra la rentabilité, ce qui pourrait nuire à la capacité de la Société de maintenir ses activités, d'obtenir tout financement supplémentaire nécessaire ou de poursuivre ses activités. Même si la société atteint la rentabilité à l'avenir, elle pourrait ne pas être en mesure de la maintenir au cours des périodes suivantes.

b. Étant donné que la société a des activités commerciales générant des flux de trésorerie limités, elle est largement tributaire d'un financement externe qui peut ne pas être disponible à des conditions acceptables lorsque cela est nécessaire, voire pas du tout.

Au 30 juin 2021, la trésorerie de la Société s'élevait à 6,01 millions d'euros. Pour plus d'informations sur la situation de trésorerie actuelle de la Société, veuillez consulter la section 3.6 du présent Document de référence. La Société aura besoin de fonds supplémentaires à l'avenir pour financer suffisamment ses opérations et pour tirer parti de nouvelles opportunités commerciales.

Les besoins de financement futurs de la société dépendront de nombreux facteurs, y compris les progrès, les coûts et le calendrier de ses activités de recherche et de développement, les essais cliniques, les coûts et le calendrier d'obtention de l'approbation réglementaire, les coûts d'obtention, de maintien et d'application de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle, les coûts et le calendrier de maintien ou d'obtention de la fabrication de ses produits et produits candidats, les coûts et le calendrier d'établissement des capacités de vente et de marketing et les conditions et le calendrier d'établissement de collaborations supplémentaires, d'accords de licence et d'autres partenariats. Les ressources en capital existantes de la société ne sont pas suffisantes pour financer l'achèvement de tous ses essais cliniques actuels jusqu'à la commercialisation. Par conséquent, la société devra lever des fonds supplémentaires. À l'heure actuelle, la société compte principalement sur le financement par actions et par obligations et sur l'émission d'obligations convertibles pour obtenir des fonds supplémentaires.

La Société reçoit également des financements et des subventions non dilutifs de la Région wallonne (la "**Région** "). Pour plus d'informations sur les financements et subventions non dilutifs de la Société, veuillez vous référer à la section 4.15 du présent Document de référence. Toutefois, des changements dans les politiques de financement et de subventions régionales, un changement dans les priorités d'investissement régionales ou des contestations de la part des instances européennes peuvent réduire ou compromettre la capacité de la Société à obtenir ou à conserver des financements non dilutifs, des subventions et/ou d'autres avantages. En outre, la croissance future de la Société, incluant ou non une expansion géographique, pourrait limiter l'éligibilité de la Société à obtenir des financements ou des subventions non dilutifs similaires.

En outre, la capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires dépendra des conditions financières, économiques et de marché et d'autres facteurs, sur lesquels elle peut n'avoir aucun contrôle ou un contrôle limité, et la Société ne peut pas garantir que des fonds supplémentaires seront disponibles pour elle, lorsque cela sera nécessaire, à des conditions commercialement acceptables, voire pas du tout. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société peut être amenée à rechercher des fonds par le biais de collaborations forcées et d'accords de licence, ce qui peut l'obliger à réduire ou à renoncer à des droits importants sur ses programmes de recherche et ses produits candidats, à accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou à des tiers ou à conclure de nouveaux accords de collaboration, dont les conditions pourraient être moins favorables pour la Société que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent. Si les fonds adéquats ne sont pas disponibles à des conditions commercialement acceptables lorsque cela est nécessaire, cela pourrait avoir un effet négatif important sur la Société car elle pourrait être contrainte de retarder, de réduire ou de mettre fin au développement ou à la commercialisation de tout ou partie de ses produits candidats ou elle pourrait ne pas être en mesure de tirer parti d'opportunités commerciales futures.

1.2 Facteurs de risque liés aux activités commerciales et à l'industrie de la société

a. L'absence de produits de thérapie cellulaire similaires sur le marché génère un certain nombre d'inconnues qui peuvent avoir un effet négatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

Les traitements existants (pour lesquels la Société vise à développer une alternative grâce à des produits candidats basés sur la technologie cellulaire) sont souvent des techniques anciennes, douloureuses et invasives. La thérapie cellulaire est cependant une technologie médicale émergente, dans laquelle peu de produits ont encore été prouvés bénéfiques, sûrs et efficaces et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. En général, le stade précoce de la technologie et, par conséquent, le manque de pratiques et de références établies, créent une incertitude quant aux perspectives et s'accompagnent d'un risque inhérent de problèmes imprévus à chaque étape de la vie du produit, y compris le développement, les réglementations, les approbations, le remboursement, l'acceptation par le marché et les opérations.

En particulier dans le domaine orthopédique, le produit cellulaire innovant de la Société, ALLOB, constituerait, si et quand sa commercialisation est autorisée, un nouveau paradigme de traitement. À sa connaissance, la Société est la seule société en phase clinique qui développe des produits cellulaires utilisant des cellules différenciées formant des os et dérivées de la moelle osseuse humaine pour le traitement des conditions orthopédiques. Cependant, d'autres sociétés développent des solutions innovantes similaires en utilisant des cellules souches mésenchymateuses (indifférenciées), souvent en combinaison avec des matrices de soutien composées d'os de cadavres humains ou d'autres matériaux. À ce jour, il n'existe aucun produit similaire dont la commercialisation est autorisée. L'absence de produits similaires entraîne des incertitudes quant à l'enregistrement, au remboursement et aux revenus des produits candidats liés à la plateforme ALLOB et à leur acceptation par les autorités réglementaires, les tiers payeurs, les médecins et les patients. La Société ne peut donner aucune assurance qu'elle sera en mesure de faire face à ces inconnues qui peuvent avoir un effet défavorable sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

De plus amples informations sur les principaux marchés et concurrents sont présentées à la section 4.7 du présent document d'enregistrement.

b. L'environnement commercial de la société est caractérisé par des changements technologiques rapides et une complexité qui pourraient limiter ou éliminer l'opportunité de marché pour ses produits candidats.

L'évolution du paysage concurrentiel est un enjeu majeur pour le secteur des soins de santé. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés sur la base de la technologie, de l'offre de produits, du domaine thérapeutique, de la propriété intellectuelle, de la zone géographique et du temps de mise sur le marché ou d'autres facteurs. Le succès de la Société dépend, *entre autres*, de la capacité à établir une position concurrentielle par rapport à tous ces facteurs. Pour plus d'informations sur les principaux marchés de la Société, veuillez consulter la section 4.7 du présent Document de référence. La Société estime que ses principaux avantages concurrentiels sont son expertise et son savoir-faire en biologie et physiologie du squelette, en thérapie cellulaire en général et en thérapie cellulaire pour les maladies osseuses en particulier, la qualité (*c'est-à-dire* l'efficacité et la sécurité) de ses produits candidats, son savoir-faire en matière de procédés de fabrication efficaces et robustes, la technique invasive minimale par laquelle ses produits sont administrés et le choix des indications (*c'est-à-dire* les besoins médicaux non satisfaits dans les domaines des maladies osseuses et de l'orthopédie). Toutefois, les concurrents de la société peuvent disposer de ressources financières, humaines et autres plus importantes que celles de la société.

Les marchés médicaux des traitements sont en général très compétitifs et les domaines dans lesquels la Société opère sont caractérisés par une augmentation de l'innovation. Aucune assurance ne peut être donnée que les concurrents de la Société ne développent pas actuellement, ou ne développeront pas à l'avenir, des

technologies et des produits qui sont aussi ou plus efficaces, sûrs et/ou économiques que l'offre actuelle ou future de la Société et peuvent donc avoir un impact négatif sur le succès de la Société dans les domaines dans lesquels elle opère.

c. Facteur de risque lié à la pandémie actuelle de COVID-19

La propagation du COVID-19 et les mesures de confinement imposées par le gouvernement qui en découlent pourraient avoir un effet négatif important sur les activités commerciales et la situation financière de Bone Therapeutics et entraîner un retard potentiel dans ses activités d'essais cliniques.

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré que la nouvelle souche de coronavirus (COVID-19) était une pandémie mondiale et a recommandé des mesures de confinement et d'atténuation dans le monde entier.

En Belgique, la pandémie a donné lieu à des mesures de confinement imposées par le gouvernement afin d'arrêter la propagation du virus, ce qui pourrait temporairement obliger la plupart ou la totalité des employés de la société à travailler à distance, suspendre tous les déplacements non essentiels de ses employés dans le monde entier et décourager/interdire la participation des employés à des événements industriels et à des réunions de travail en personne. De telles mesures pourraient avoir un impact négatif important sur les activités commerciales de la société, sa situation financière et le déroulement de ses activités d'essais cliniques.

Compte tenu de la persistance de la pandémie de COVID-19, la société estime qu'il existe un risque important que ses activités commerciales et sa situation financière soient considérablement affectées.

Les impacts du COVID-19 sur les activités commerciales et la situation financière de la société comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- L'étude clinique de phase IIb ALLOB sur les fractures tibiales à haut risque connaît actuellement un retard dans le recrutement des patients en raison de la pandémie de COVID-19 et des mesures de confinement associées qui ont entraîné une diminution du nombre d'accidents et une réduction de la disponibilité des établissements de santé au cours du premier semestre 2021. Bone Therapeutics a mis en place des mesures correctives pour atténuer l'impact de la pandémie sur le recrutement de l'essai, en collaboration avec son organisation de recherche clinique. À ce stade, Bone Therapeutics ne s'attend pas à ce que le retard du taux de recrutement dû à la pandémie ait un effet important sur l'achèvement prévu du recrutement en S1 2022 et prévoit toujours de fournir des résultats de premier ordre en S2 2022 comme prévu. Si la pandémie devait se poursuivre, Bone Therapeutics pourrait être amené à réévaluer ces délais.
- Bien que les installations de laboratoire de la société restent opérationnelles, la société a dû et pourrait devoir remettre en place temporairement des équipes de laboratoire échelonnées et des politiques de travail à domicile pour les membres du personnel non essentiels, ce qui pourrait entraîner un retard potentiel.

La mesure dans laquelle le COVID-19 affectera les activités commerciales et la situation financière de la société à long terme dépendra en fin de compte des développements futurs, qui sont très incertains et ne peuvent être prédits à l'heure actuelle, y compris la durée de la pandémie, les informations supplémentaires qui peuvent émerger concernant la gravité du COVID-19 et les actions en cours pour contenir le COVID-19. Cependant, d'éventuelles fermetures prolongées ou d'autres perturbations de l'activité peuvent affecter négativement ses opérations et celles de ses agents, contractants, consultants ou collaborateurs, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur ses activités commerciales et sa situation financière.

1.3 Facteurs de risque liés au développement clinique

- a. Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société, ALLOB et JTA-004, doivent subir des tests précliniques et des essais cliniques rigoureux, dont le début, le calendrier d'achèvement, le nombre et les résultats sont incertains et pourraient retarder considérablement ou empêcher les produits d'atteindre le marché. Si la Société subit des***

retards importants ou n'est pas en mesure d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, cela aurait un effet négatif important sur ses activités.

Les programmes de recherche et les produits candidats de la société doivent faire l'objet d'essais précliniques et cliniques rigoureux, dont le début, la date d'achèvement, le nombre et les résultats sont incertains. Ces essais pourraient retarder ou empêcher les produits candidats d'atteindre le marché. Les essais cliniques d'ALLOB et de JTA-004 peuvent être retardés pour diverses raisons, y compris, mais sans s'y limiter, des retards dans l'obtention de l'approbation réglementaire des autorités compétentes pour commencer un essai, dans la conclusion d'un accord à des conditions acceptables avec les organismes de recherche, les organismes de fabrication et les sites d'essais cliniques potentiels, dans le recrutement d'un nombre suffisant de patients appropriés pour participer à un essai, dans la réalisation d'un essai ou le retour des patients pour le suivi, dans l'obtention d'un approvisionnement suffisant en matériel d'essai clinique, dans l'abandon d'un essai par les sites cliniques et dans la disponibilité pour la Société d'assurances appropriées pour les essais cliniques. En particulier, les essais cliniques liés à l'orthopédie nécessitent des périodes de suivi plus longues, pouvant aller jusqu'à 24 mois. Bien que la société développe des produits pour des maladies qui touchent un grand nombre de patients, de nombreux facteurs autres que la taille de la population de patients affectent le recrutement des patients et pourraient conduire à un taux de recrutement de patients plus lent que prévu. Les facteurs susceptibles d'influer sur le recrutement des patients comprennent, sans s'y limiter, la proximité des patients par rapport aux sites cliniques, les critères d'admissibilité à l'essai, les essais cliniques concurrents, les perceptions des cliniciens et des patients quant aux avantages potentiels du produit étudié par rapport aux autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit qui pourrait être approuvé pour les indications étudiées par la société, et le fait que la conception de l'essai clinique implique une comparaison avec un placebo ou un traitement standard. Si la société enregistre un nombre d'inscriptions aux essais inférieur aux prévisions, les essais peuvent ne pas être réalisés comme prévu ou peuvent devenir plus coûteux à réaliser, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la société.

b. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques de premier stade des produits candidats de la société peuvent ne pas être prédictifs des résultats des essais cliniques de stade ultérieur.

Les produits cellulaires de la société sont très innovants et sont basés sur la différenciation *ex vivo* de cellules de moelle osseuse humaine en vue de produire des cellules formatrices d'os. Bien que les résultats cliniques de la phase II pour l'utilisation de ces cellules différenciées dans le traitement des fractures à retardement et dans les procédures de rachis lombaire aient montré des avantages statistiquement et cliniquement pertinents et démontré une sécurité et une efficacité satisfaisantes, le succès des études ultérieures ne peut être garanti, comme l'a démontré l'étude de phase III sur l'ostéonécrose avec la première génération de produit de thérapie cellulaire autologue de la Société, PREOB, dans laquelle la supériorité par rapport au traitement standard n'a pas pu être statistiquement démontrée et pourrait ne pas conduire à des produits thérapeutiques réussis. Une déclaration similaire peut être faite pour la solution protéique prête à l'emploi en cours de développement, JTA-004, car les résultats prometteurs de l'étude de phase IIB pour l'arthrose du genou ne garantissent pas un résultat positif pour l'étude de suivi de phase III.

c. Les produits candidats de la société peuvent avoir des effets secondaires graves, indésirables ou inacceptables qui peuvent retarder ou empêcher l'approbation de la commercialisation.

Si des effets secondaires indésirables graves sont identifiés pour un produit candidat, la société peut être amenée à abandonner ou à limiter le développement de ce produit candidat, ce qui peut retarder, limiter ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché ou, si l'autorisation est obtenue pour le produit candidat, exiger son retrait du marché, exiger qu'il comporte des avertissements de sécurité ou limiter ses ventes d'une autre manière.

Bien que la sécurité des produits candidats de la Société ait déjà été évaluée dans des programmes cliniques, tous les effets secondaires indésirables des produits candidats ne sont pas connus ou peuvent être prévus.

D'importants effets secondaires non prévus de l'un des produits candidats de la Société pourraient survenir soit au cours du développement clinique ultérieur, soit, en cas d'approbation par les autorités compétentes, après la commercialisation du produit approuvé. Bien que les études cliniques de la Société pour ses produits candidats aient démontré à ce jour un profil de sécurité acceptable, les résultats des essais futurs pourraient ne pas confirmer cette conclusion. Des effets secondaires indésirables pourraient empêcher la Société ou tout futur partenaire potentiel d'obtenir ou de maintenir l'accès au marché et l'acceptation du produit concerné ou pourraient augmenter considérablement les coûts et les dépenses de commercialisation, ce qui aurait un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

d. L'incapacité à identifier, développer et commercialiser avec succès des produits ou des produits candidats supplémentaires pourrait compromettre la capacité de croissance de la société.

L'objectif principal de la société est de poursuivre ses essais cliniques et, à terme, d'obtenir l'approbation de son produit candidat pour le traitement des fractures à retardement, la fusion lombaire pour les maladies dégénératives de la colonne vertébrale (ALLOB) et l'arthrose du genou (JTA-004). La société prévoit de lancer un essai clinique de phase IIb avec ALLOB, chez les patients souffrant de fractures difficiles à guérir, et une étude de phase III avec JTA-004, pour le traitement de la douleur chez les patients souffrant d'arthrose du genou, début 2020. Pour plus d'informations sur le pipeline clinique de la société, veuillez consulter la section 4.6 du présent document d'enregistrement.

La société mène également des programmes de recherche préclinique et développe de nouveaux produits candidats. La société a l'intention de tirer parti de sa recherche préclinique, de son expertise clinique et de sa capacité de fabrication pour étendre son portefeuille de produits aux indications pour lesquelles elle pense que ses produits ont un potentiel thérapeutique. Les données accumulées devraient permettre de réduire le temps et les coûts associés aux essais cliniques de stade précoce pour d'autres maladies et troubles. Cependant, l'identification, la sélection et le développement de produits ou de produits candidats prometteurs supplémentaires nécessitent des ressources supplémentaires, qu'un produit ou un produit candidat soit finalement identifié ou non. En outre, le manque de références existantes dans le domaine des médecines régénératives en général et de la thérapie cellulaire en particulier empêche la Société de s'appuyer sur des précédents existants en ce qui concerne cette identification, cette sélection et ce développement. Le succès de la stratégie de la Société dépend en partie de la capacité de la Société à identifier, sélectionner et développer de tels produits.

1.4 Facteurs de risque liés aux risques post-autorisation

a. L'impossibilité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, des études post-autorisation supplémentaires, une utilisation restreinte, un retrait ou une acceptation limitée des produits de la société par les tiers payeurs, les médecins, les patients et la communauté médicale en général affecterait la capacité de la société à générer des revenus à partir de ces produits ou à devenir rentable.

A ce jour, la Société n'a aucun produit autorisé à la commercialisation, et n'a entrepris aucune démarche d'enregistrement et/ou d'autorisation. Les produits candidats actuels de la Société se trouvent à différentes phases des essais cliniques et la Société pourrait ne jamais avoir un produit qui soit un succès commercial. Même les produits candidats en phase III des programmes cliniques nécessitent d'autres essais cliniques, des examens réglementaires, des autorisations de commercialisation, des efforts de commercialisation importants et des investissements substantiels avant de pouvoir générer des revenus pour la Société.

Les données cliniques sont souvent susceptibles d'être interprétées et analysées différemment, de sorte qu'un produit qui a donné satisfaction lors des essais cliniques peut néanmoins ne pas obtenir l'approbation réglementaire pour sa commercialisation. En raison du risque inhérent au développement de produits

biopharmaceutiques, il existe un risque que tout ou partie des produits candidats de la société ne soient pas développés et commercialisés avec succès.

Une fois commercialisés, les produits peuvent être soumis à des études de sécurité post-autorisation ou à d'autres activités de pharmacovigilance ou de biovigilance, peuvent faire l'objet de limitations quant à leurs utilisations ou peuvent être retirés du marché pour diverses raisons, notamment s'ils s'avèrent dangereux ou inefficaces, ou lorsqu'ils sont utilisés dans une population plus large qui peut être différente de la population étudiée avant l'introduction du produit sur le marché. Les directives d'approbation réglementaire peuvent changer au cours du processus de développement et d'examen du produit, rendant la stratégie de développement choisie sous-optimale. Ceci est d'autant plus vrai que la Société en est à ses débuts et qu'il n'existe pas de points de référence dans le domaine où elle exerce ses activités, qui peut encore subir d'importants changements réglementaires. Ces facteurs peuvent entraîner des retards importants, une augmentation des coûts des essais, des modifications significatives des hypothèses commerciales ou l'échec de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits. En outre, l'autorité compétente peut imposer des exigences permanentes pour des études post-autorisation ou une surveillance post-commercialisation potentiellement coûteuses.

En outre, une fois introduits sur le marché, les produits de la société peuvent ne pas atteindre le niveau souhaité d'acceptation des produits et de perception des avantages des produits par les tiers payeurs, les médecins et les patients et la communauté médicale en général.

Le nombre limité de publications scientifiques concernant la technologie cellulaire utilisée pour développer les produits de la Société pourrait avoir un effet négatif sur les avantages, l'efficacité ou la perception de la sécurité des produits de la Société. Les efforts pour éduquer la communauté médicale et les tiers payeurs sur les avantages des produits de la Société peuvent nécessiter des ressources importantes et peuvent ne jamais aboutir, ce qui empêcherait la Société de générer des revenus importants ou de devenir rentable.

En particulier en ce qui concerne les cellules allogéniques, les problèmes de sécurité associés aux matériaux humains peuvent affecter la capacité à générer des revenus à partir des produits de la Société. De futurs événements ou études médicales qui soulèveraient ou étayeraient des inquiétudes quant à la sécurité des matières premières utilisées par la Société ou d'autres matières premières similaires pourraient avoir un impact négatif sur la perception publique de tous les produits humains et de leur processus d'approvisionnement. En outre, tout échec de dépistage, que ce soit par la Société ou par d'autres fabricants de ces matières humaines, pourrait nuire à sa réputation, au soutien qu'elle reçoit de la communauté médicale et à la demande globale des produits de la Société.

b. La fixation des prix, la disponibilité et le niveau de remboursement adéquat par des tiers, tels que les compagnies d'assurance, les gouvernements et autres payeurs de soins de santé, sont incertains et peuvent entraver la capacité de la société à générer des marges d'exploitation suffisantes pour compenser les dépenses d'exploitation.

Le succès commercial des produits de la Société dépend en partie des conditions de fixation du prix de vente de ses produits et des conditions de leur remboursement par les agences de santé, les compagnies d'assurance ou autres payeurs de soins dans les pays où la Société entend commercialiser ses produits. Compte tenu du caractère innovant des produits candidats de la Société et de l'absence de produits similaires, les niveaux de remboursement possibles sont difficiles à prévoir. La capacité de la Société à adapter une stratégie de prix adéquate est incertaine. En outre, il existe une pression sur les dépenses de santé, sur les niveaux de remboursement et de prix dans la plupart des pays, en raison *notamment du* contexte actuel de contrôle des coûts de santé, de la crise économique et financière et de l'augmentation des budgets de santé due au vieillissement de la population.

En outre, les produits de la société peuvent ne pas s'inscrire dans le cadre des processus d'évaluation et de remboursement des technologies de la santé appliqués dans les différentes juridictions dans lesquelles la société envisage d'opérer, et peuvent être soumis à différentes facilités de remboursement selon la juridiction dans laquelle les produits de la société sont proposés.

L'incapacité à obtenir des prix favorables et/ou un remboursement adéquat par des tiers, tels que les compagnies d'assurance, les gouvernements et autres payeurs de soins de santé, peut entraver la capacité de la société à générer des marges d'exploitation suffisantes pour compenser les dépenses d'exploitation.

c. La société n'a aucune expérience en matière de vente, de marketing et de distribution.

La Société devra embaucher, former, motiver et fidéliser une force de vente technico-commerciale ou conclure un partenariat avec un partenaire industriel, obtenir le soutien de leaders d'opinion clés, établir des réseaux de référence et introduire une nouvelle norme de soins dans le traitement orthopédique, pour réussir à commercialiser ses produits une fois qu'ils auront été approuvés pour la commercialisation. La Société n'a aucune expérience en matière de vente, de marketing et de distribution. La société peut être ou être perçue comme étant centrée sur l'UE et peut rencontrer des difficultés pour accéder aux États-Unis ou à d'autres marchés. Il existe un risque que la Société ne soit pas en mesure de gérer avec succès ses ventes, son marketing et sa distribution lorsque ses produits seront mis sur le marché, ce qui aura un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

En outre, les conditions du marché peuvent changer, entraînant l'émergence de nouveaux concurrents ou de nouvelles directives de traitement, ce qui peut nécessiter des modifications de la stratégie de marketing et de vente, voire de sa stratégie de développement.

1.5 Facteurs de risque liés aux risques juridiques et réglementaires

a. Presque tous les aspects des activités de la société sont soumis à une réglementation importante, qui peut avoir un effet négatif significatif sur les activités, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la société si elle n'est pas respectée.

L'industrie biopharmaceutique internationale est fortement réglementée par des organismes gouvernementaux ("**Autorités compétentes**") imposant des exigences substantielles sur presque tous les aspects des activités de la Société, notamment sur la recherche et le développement, la fabrication, les essais précliniques, les essais cliniques, l'étiquetage, le marketing, les ventes, la manipulation, le transport et le stockage de matériel humain, la tenue de registres, la promotion et la fixation des prix de ses programmes de recherche et de ses produits candidats. Dans chaque pays où la Société, ou l'un de ses partenaires ou licenciés, opère, elle doit se conformer aux normes et réglementations imposées par les autorités compétentes locales.

La Société doit constamment se conformer aux normes imposées par les Autorités compétentes, qui sont soumises à des révisions régulières et peuvent éventuellement entraîner des changements dans les réglementations applicables. Les normes imposées par une autorité compétente et la procédure d'approbation pour les essais cliniques et/ou l'autorisation de mise sur le marché peuvent varier d'un pays à l'autre (à l'exception de la procédure d'approbation des produits de thérapie cellulaire de la Société en Europe, où l'autorisation de mise sur le marché est obligatoire par le biais d'une procédure centralisée, tandis que pour sa solution protéique non cellulaire prête à l'emploi, JTA-004, une procédure décentralisée peut devoir être suivie si l'éligibilité à la procédure centralisée n'est pas accordée), *notamment* en termes de calendrier, de coûts détaillés et d'efforts nécessaires pour mener à bien ces procédures, par *exemple*, différentes procédures de rapport. Pour la procédure décentralisée qui est une procédure de reconnaissance mutuelle, le promoteur peut sélectionner le pays qui sera l'État membre de référence (examinateur principal de la demande d'autorisation de mise sur le marché (MAA)). La liste des pays (États membres concernés) à inclure dans la MAA est également définie par le promoteur en fonction des objectifs du marché. Une demande d'autorisation

de mise sur le marché identique est soumise simultanément aux autorités compétentes de l'État membre de référence et des États membres concernés. Par ailleurs, les différentes raisons pour lesquelles l'approbation des essais cliniques par l'autorité compétente peut être refusée, retardée, suspendue ou retirée ne sont pas prévisibles par la Société. Si la Société ne se conforme pas à une ou plusieurs des normes des Autorités compétentes, en temps voulu ou pas du tout, elle pourrait subir des retards importants dans le développement ou la commercialisation, des coûts supplémentaires, des refus, des suspensions, des retraits d'approbation, ce qui aurait un effet négatif important sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société. Veuillez également vous reporter à la section 4.10 du présent document de référence pour de plus amples informations sur le cadre réglementaire applicable à la Société.

b. Si des actions en responsabilité du fait des produits sont intentées avec succès contre la société ou ses collaborateurs, la société peut encourir des responsabilités importantes et être obligée de limiter la commercialisation de ses produits candidats.

Des actions en responsabilité du fait des produits en raison d'effets secondaires indésirables (non prévus) des produits candidats peuvent être intentées contre la société ou ses collaborateurs par des participants inscrits à des essais cliniques, des praticiens, des chercheurs, d'autres professionnels de la santé/de la recherche ou d'autres personnes utilisant, administrant ou vendant l'un des futurs produits approuvés de la société. La Société est actuellement assurée pour les risques liés aux études cliniques. La Société peut encourir des responsabilités importantes si elle ne peut pas se défendre avec succès contre de telles réclamations. Parmi les événements indésirables rapportés avec les produits de la société dans les essais cliniques à ce jour, aucun n'a été qualifié de grave. À ce jour, aucune réclamation ou action en justice de ce type n'a été déposée contre la société.

c. Le non-respect des bonnes pratiques de fabrication et d'autres réglementations en matière de fabrication peut entraver la capacité de la société à développer et à commercialiser son produit et la mise à l'échelle de la fabrication.

Jusqu'en novembre 2020, la Société disposait de sa propre licence de bonnes pratiques de fabrication, pour son installation située au BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles) et appartenant à sa société affiliée SCTS. En outre, la Société avait obtenu trois autorisations de fabrication et de distribution intra-UE auprès des autorités compétentes en Belgique. Tout le matériel (IMP) requis pour les essais cliniques en cours a été produit et libéré au nom de ces autorisations.

En novembre 2020, la Société a vendu à Catalent sa filiale SCTS, y compris ses installations situées au BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles). La Société a ensuite conclu un contrat-cadre de services avec Catalent pour assurer sa capacité de production de son produit cellulaire ALLOB à l'avenir. La production de JTA-004 est sous-traitée à Baccinex en Suisse depuis la fabrication des premiers lots cliniques. Pour JTA-004, Catalent n'est impliqué à aucun moment dans la fabrication ou la mise sur le marché de JTA-004.

Toutefois, la société n'est pas dispensée de se conformer en permanence aux normes en vigueur. La Société, ainsi que les principaux sous-traitants et fournisseurs tiers sur lesquels elle compte actuellement ou à l'avenir, doivent continuellement se conformer aux bonnes pratiques de fabrication et aux réglementations de fabrication correspondantes des autorités compétentes. Pour se conformer à ces réglementations, la Société et ses sous-traitants et fournisseurs tiers doivent consacrer beaucoup de temps, d'argent et d'efforts dans les domaines de la conception et du développement, des tests, de la production, de la tenue des registres et du contrôle de la qualité afin de s'assurer que les produits répondent aux spécifications applicables et aux autres exigences réglementaires. Le non-respect de ces exigences pourrait avoir des conséquences négatives importantes pour la société, comme une action coercitive contre la société, y compris la saisie des produits et l'arrêt de la production. Tous les sous-traitants et fournisseurs tiers et la Société peuvent également être soumis à des inspections par les autorités compétentes. Si l'un des fournisseurs tiers de la société ou la société elle-même ne se conforme pas aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres réglementations de fabrication applicables, la capacité de la société à développer et à commercialiser les produits pourrait subir des interruptions importantes.

Le processus de fabrication de la société implique la manipulation, le transport et le stockage de matériel humain et la transformation de tissus corporels humains en un produit de traitement. La Société a obtenu une licence en tant que banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain autologue et une licence en tant que banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain allogène en collaboration avec des banques de tissus hospitalières. Afin de conserver cette licence, la Société doit se conformer aux réglementations applicables à cet égard. En outre, la législation applicable en matière de manipulation et de transport de tissus corporels humains varie selon les différentes juridictions dans lesquelles la Société pourrait envisager d'opérer, ce qui pourrait compromettre les possibilités de relocalisation et d'exportation. Cette licence biologique humaine n'a pas été affectée par la vente de la société affiliée SCTS.

La société peut avoir des difficultés à trouver une organisation de fabrication sous contrat appropriée ou des conditions commercialement acceptables pour sous-traiter les activités de fabrication. Enfin, la société peut avoir des difficultés à assurer un approvisionnement suffisant en matériel biologique humain. Ces incertitudes et risques liés au développement, à la fabrication, à la manipulation et à l'assurance qualité peuvent avoir un effet négatif important sur l'activité et la situation financière de la société.

1.6 Facteurs de risque liés à la propriété intellectuelle

- a. Le portefeuille de brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la société peut ne pas protéger de manière adéquate ses programmes de recherche et autres produits candidats, ou la société peut ne pas être en mesure de protéger et/ou de faire valoir ses droits de propriété intellectuelle dans tous les pays ou territoires clés, ce qui peut entraver la capacité de la société à faire face à la concurrence de manière efficace.***

Le succès de la Société dépendra en partie de la capacité de la Société à obtenir, maintenir et faire respecter ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société sont couverts par plusieurs familles de demandes de brevets, qui sont soit concédés sous licence à la Société, soit détenus par la Société. Pour plus d'informations sur les brevets et les demandes de brevets de la société, veuillez consulter la section 4.16 du présent document d'enregistrement. Actuellement, la Société gère 8 familles de brevets liées à la technologie ALLOB et 4 familles de brevets liées à la technologie JTA. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir ou de maintenir ces droits de brevet contre les contestations des offices de brevets et d'autres tiers quant à leur validité, leur portée et ou 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. Le droit des brevets dans l'industrie biopharmaceutique étant très incertain, rien ne garantit que les technologies utilisées dans les programmes de recherche et les produits candidats de la Société sont brevetables, que des brevets seront accordés à la Société ou à ses concédants de licence dans le cadre de demandes en cours ou futures, ou que les brevets seront d'une portée suffisante pour fournir une protection adéquate et commercialement significative contre les concurrents ayant des technologies ou des produits similaires, ou que les brevets accordés à la Société ou à ses concédants de licence ne seront pas contestés, contournés, invalidés ou rendus inapplicables par des tiers, permettant ainsi aux concurrents de les contourner ou de les utiliser et privant la Société de la protection qu'elle peut attendre contre les concurrents. En outre, il ne peut être exclu que le débat sur la brevetabilité des éléments du corps humain puisse conduire à une situation dans laquelle la technologie développée par la Société ou concédée sous licence à la Société ne puisse plus être protégée par des brevets ou que ces brevets ne puissent être opposés à des tiers. La capacité d'un tiers à utiliser des technologies non brevetées est renforcée par le fait que la demande de brevet publiée contient une description détaillée de la technologie concernée. La Société ne peut garantir que des tiers ne revendiqueront pas de droits de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par la Société. A ce jour, aucune procédure d'invalidation ou d'opposition n'a été engagée contre le portefeuille de brevets de la Société.

Plusieurs brevets de la société sont déjà accordés en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Australie, au Canada, en Chine, à Hong Kong, en Israël, en Inde, en Corée du Sud et à Singapour. Cependant, la société

ne peut pas garantir que la poursuite actuelle de ses demandes de brevets ou de celles de ses concédants aboutira à la délivrance de brevets dans chacun des territoires. Le dépôt, la poursuite et la défense de leurs brevets dans le monde entier seraient d'un coût prohibitif pour la Société et ses concédants de licence. Les concurrents peuvent utiliser les technologies de la Société dans des territoires où la Société ou ses concédants de licence n'ont pas obtenu de protection par brevet pour développer leurs propres produits et, en outre, ils peuvent exporter des produits autrement contrefaits vers des territoires où la Société bénéficie d'une protection par brevet mais où l'application n'est pas aussi développée qu'aux États-Unis ou dans l'Union européenne. Ces produits peuvent concurrencer les produits de la société dans des territoires où la société ou ses concédants de licence n'ont pas de brevets délivrés et où les revendications de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle de la société peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour les empêcher d'entrer en concurrence. De nombreuses sociétés ont rencontré des problèmes importants pour protéger et défendre leurs droits de propriété intellectuelle dans des juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier certains pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autres droits de propriété intellectuelle, notamment ceux relatifs aux produits biopharmaceutiques, ce qui pourrait rendre difficile pour la Société d'arrêter 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 à faire valoir ses droits de propriété intellectuelle dans les territoires sélectionnés dans lesquels la société cherche à obtenir une protection de la propriété intellectuelle pourrait avoir un effet négatif important sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

b. Si la société n'est pas en mesure d'empêcher la divulgation de ses secrets commerciaux, de son savoir-faire ou d'autres informations exclusives, la valeur de sa technologie et de ses produits candidats pourrait être considérablement réduite.

La société s'appuie sur la protection des secrets commerciaux pour protéger ses intérêts dans son savoir-faire ou d'autres informations et processus exclusifs pour lesquels les brevets sont difficiles à obtenir ou à faire valoir, qui constituent tous des informations confidentielles. La société pourrait ne pas être en mesure de protéger ses informations confidentielles de manière adéquate. La société a pour politique d'exiger de ses consultants, de son personnel sous contrat, de ses conseillers et de ses partenaires tiers qu'ils concluent des accords de confidentialité. Cependant, il n'y a aucune garantie que de tels accords assureront une protection significative des informations confidentielles en cas d'utilisation ou de divulgation non autorisée des informations. En outre, la société ne peut garantir qu'aucun de ses employés, consultants, personnel contractuel ou partenaires tiers, que ce soit par accident ou par faute intentionnelle, ne causera de graves dommages à ses programmes et/ou à sa stratégie, par exemple en divulguant des informations confidentielles à ses concurrents. Il est également possible que des informations confidentielles soient obtenues par des tiers à la suite de violations des systèmes de sécurité physiques ou électroniques de la Société, de ses consultants, conseillers, partenaires tiers ou autres parties ayant eu accès à ses informations confidentielles. Toute divulgation de données confidentielles dans le domaine public ou à des tiers pourrait permettre aux concurrents de la société d'apprendre des informations confidentielles et de les utiliser pour concurrencer la société. En outre, d'autres personnes peuvent découvrir indépendamment les informations confidentielles de la société. Toute action visant à faire valoir les droits de la Société contre toute appropriation illicite ou utilisation et/ou divulgation non autorisée d'informations confidentielles est susceptible de prendre du temps et d'être coûteuse, et peut finalement être infructueuse, ou peut aboutir à une réparation qui n'a pas de valeur commerciale.

c. Si la société ne respecte pas ses obligations dans le cadre de l'accord en vertu duquel elle accorde des licences de droits de propriété intellectuelle à des tiers, ou si elle subit d'autres perturbations dans ses relations commerciales avec ses concédants de licence, la société pourrait perdre les droits de propriété intellectuelle qui sont importants pour son activité.

Les activités de la société dépendent - au moins en partie - de l'utilisation de droits de propriété intellectuelle qui, pour certains projets, ne lui appartiennent pas, mais lui ont été accordés en vertu de contrats de licence et qui sont importants pour l'entreprise.

En particulier, pour ses programmes cliniques, la société a conclu des accords de licence avec des tiers concernant la famille de brevets ULB-028. En outre, la Société a obtenu de Glob-Co SRL les droits exclusifs mondiaux pour développer, fabriquer, concéder en sous-licence et vendre tous les produits de la technologie JTA pour une application humaine.

Les conditions dans lesquelles la Société peut conserver les droits qui lui sont accordés comprennent, sans s'y limiter, le paiement (i) d'honoraires lors de la réalisation de certaines étapes, (ii) de redevances sur les ventes (nettes) des produits sous licence concernés, (iii) d'un pourcentage des revenus provenant des sous-licenciés, ainsi que l'exécution d'autres obligations, telles que le respect des obligations en matière de recherche et de développement et des accords de commercialisation et de distribution. En outre, des retards ou des interruptions dans le développement ou l'exploitation de la technologie concernée peuvent être sanctionnés selon les termes et conditions des accords de licence. Si la Société ne se conforme pas à ses obligations en vertu des contrats de licence respectifs, les concédants peuvent réduire la portée de la licence ou la résilier, ce qui entraîne la perte de l'utilisation des droits de propriété intellectuelle correspondants. Si la Société perdait l'une de ses licences, ou si elle était incapable d'obtenir de nouveaux droits à des conditions raisonnables similaires à celles qu'elle détient dans le cadre de cette licence, elle pourrait être dans l'incapacité de développer, fabriquer ou vendre ses produits. Cela pourrait avoir un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats opérationnels de la société. La résiliation de certains contrats de licence pourrait réduire considérablement la capacité de la Société à générer des revenus.

d. La société peut enfreindre les brevets ou les droits de propriété intellectuelle d'autrui et être confrontée à des litiges en matière de brevets, ce qui peut être coûteux et prendre du temps et pourrait amener la société à devoir payer des dommages-intérêts substantiels ou limiter la capacité de la société à commercialiser ses produits candidats.

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à opérer sans enfreindre ou 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 autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. La Société peut consacrer beaucoup de temps et d'efforts et peut encourir des coûts substantiels en cas de litige si elle doit défendre des revendications de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle contre la Société ou ses concédants de licence, que ces revendications soient fondées ou non. En outre, la société ne peut pas prédire si elle ou ses concédants de licence auront gain de cause dans un litige. S'il s'avère que la société ou ses concédants de licence ont enfreint les brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers, elle peut faire l'objet d'importantes demandes de dommages-intérêts, ce qui pourrait avoir un impact important sur le flux de trésorerie et la situation financière de la société. La société peut également être tenue de cesser le développement, l'utilisation ou la vente du programme de recherche, du produit candidat ou du processus concerné ou d'obtenir une licence pour les droits contestés, qui peut ne pas être disponible à des conditions commercialement raisonnables, voire pas du tout. La Société peut être dans l'incapacité de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou peut cesser certaines de ses activités, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société. A ce jour, aucune plainte pour violation de brevet n'a été déposée contre la Société.

e. L'obtention et le maintien de la protection des brevets dépendent de la conformité à diverses exigences procédurales, documentaires, de paiement de taxes et autres exigences similaires imposées par les agences gouvernementales de brevets, et la protection des brevets de la société ou de ses concédants pourrait être réduite ou éliminée en cas de non-conformité à ces exigences.

Des taxes périodiques de maintien en vigueur, des taxes de renouvellement, des taxes d'annuité et diverses autres taxes gouvernementales sur les brevets et/ou les demandes devront être payées par la Société et/ou ses concédants de licence aux agences de brevets concernées en plusieurs étapes au cours de la durée de vie des brevets et/ou des demandes sous licence. Les agences de brevets concernées exigent le respect d'un certain nombre de dispositions procédurales, documentaires, de paiement de taxes et autres dispositions

similaires au cours du processus de demande de brevet. Dans de nombreux cas, une déchéance involontaire peut être corrigée par le paiement d'une taxe de retard ou par d'autres moyens conformément aux règles applicables. Cependant, il existe des situations dans lesquelles la non-conformité peut entraîner l'abandon ou la déchéance du brevet ou de la demande de brevet, entraînant une perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Dans un tel cas, les concurrents de la Société pourraient être en mesure d'utiliser ses technologies et les technologies concédées à la Société et cette circonstance aurait un effet négatif sur les activités, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

1.7 Facteurs de risque liés à la dépendance de la société à l'égard des tiers et du personnel clé

a. La Société a obtenu des subventions et des aides importantes. Les termes de certains de ces accords peuvent entraver de manière significative la flexibilité de la Société dans le choix d'un emplacement approprié pour ses activités.

La Société a conclu plusieurs conventions de financement avec la Région et, dans une moindre mesure, avec la Commission européenne, pour financer partiellement ses programmes de recherche et développement (les " **Subventions de recherche** " et les " **Subventions de recherche** ") et ses demandes de brevets (les " **Subventions de brevet** "). Veuillez vous référer à la section 4.15 du présent Document de référence pour un aperçu des subventions et des aides.

La plupart des Subventions aux brevets prévoient que l'Entreprise doit assurer une valorisation du brevet ou de la demande de brevet concerné dans une certaine zone (dans la plupart des cas dans la Région), à moins d'obtenir le consentement écrit préalable de la Région. Bien que la Région ne puisse pas refuser ce consentement si l'Entreprise prouve que ses activités de valorisation en dehors du territoire de la Région sont réalisées dans le cadre d'une coopération ayant un effet positif global (en termes de développement technologique ou économique) sur le territoire de la Région, cette disposition restreint l'Entreprise dans son choix de localisation géographique pour réaliser ou développer ses activités. Aussi, dans le cas où la Région refuserait de donner son accord, l'Entreprise ne pourra valoriser le brevet (la demande) concerné(e) qu'en dehors du territoire de la Région à condition d'en informer la Région par écrit et de rembourser à la Région l'intégralité de la subvention liée au brevet (à la demande) concerné(e).

En outre, les Subventions de recherche prévoient que la Société doit mener ses activités d'exploitation (la production et la commercialisation de produits et la réalisation de certains services) en relation avec le domaine de recherche financé conformément aux Subventions de recherche pertinentes sur le territoire des États membres jusqu'à la fin de la phase d'exploitation telle que définie dans les Subventions de recherche respectives. Certaines des Subventions de recherche prévoient également que les activités de développement expérimental menées par la Société dans le cadre de l'exploitation des résultats de recherche obtenus dans le cadre de la Subvention de recherche concernée doivent être réalisées 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 la Convention PME, en vertu desquelles la Société, afin de conserver le financement qui lui est accordé, doit employer un nombre spécifique de salariés sur son site en Wallonie.

b. La fabrication des produits de la société nécessite l'obtention de matières premières humaines ou dérivées auprès de tiers et peut s'avérer plus coûteuse que prévu.

Pour le développement de ses recherches et la réalisation d'essais précliniques et cliniques, la Société a besoin, notamment, de matériel biologique humain provenant de donneurs malades ou sains. L'approvisionnement de ce matériel est largement réglementé par les autorités compétentes. Le non-respect de ces réglementations pourrait engager la responsabilité de la Société ou avoir un impact négatif sur sa capacité à se procurer ce matériel. La perception publique de la sécurité des matériaux d'origine humaine, y compris les cellules osseuses, pourrait avoir un impact négatif sur le marché. L'incapacité de la Société à assurer un

approvisionnement adéquat et la qualité des matières premières d'origine humaine ou dérivées pourrait avoir un effet négatif important sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

La société devra établir une plateforme de processus évolutive avec des tiers dans les régions concernées pour fabriquer ses produits. Pour être en mesure de fournir les produits à des prix acceptables, la société devra contrôler les coûts et travailler en permanence à l'optimisation des processus de fabrication afin de prolonger la durée de conservation, d'accroître la stabilité des produits et de réduire le temps de traitement. L'incapacité de la Société à fabriquer les produits à des coûts raisonnables pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs globaux et pourrait donc avoir un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

c. La Société s'appuie, et prévoit de continuer à s'appuyer, sur des tiers, y compris des investigateurs cliniques indépendants, des CROs et des CDMOs pour mener ses études précliniques et ses essais cliniques. Si ces tiers ne parviennent pas à remplir leurs obligations contractuelles ou à respecter les délais prévus, la société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire de ses produits candidats ou de les commercialiser, ce qui pourrait nuire considérablement à ses activités.

La société s'est appuyée et prévoit de continuer à s'appuyer sur des tiers, y compris des investigateurs cliniques indépendants et des ORC tiers, pour mener ses études précliniques et ses essais cliniques et pour surveiller et gérer les données de ses programmes précliniques et cliniques en cours. La société s'en remet à ces parties pour l'exécution de ses études précliniques et de ses essais cliniques, et ne contrôle que certains aspects de leurs activités. Néanmoins, sa dépendance à l'égard de ces tiers ne libère pas la Société de ses responsabilités réglementaires et il lui incombe de veiller à ce que chacune de ses études et chacun de ses essais soient menés conformément au protocole applicable, aux normes scientifiques et aux exigences légales et réglementaires telles que les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les réglementations cGMP. Si la Société, les investigateurs participants ou l'un de ses ORC ne se conforment pas aux BPC applicables ou si les produits testés ne sont pas conformes aux réglementations cGMP, les données cliniques générées dans ses essais cliniques peuvent être considérées comme non fiables et les autorités réglementaires peuvent exiger que la Société réalise des essais cliniques supplémentaires avant d'approuver les demandes de commercialisation de ses produits candidats.

De plus, les investigateurs et CRO ne sont pas des employés de la Société et la Société ne sera pas en mesure de contrôler, autrement que par contrat, la quantité de ressources, y compris le temps, qu'ils consacrent à ses produits candidats et à ses essais cliniques. Si les investigateurs indépendants ou les CRO ne parviennent pas à consacrer suffisamment de ressources au développement de ses produits candidats, s'ils ne parviennent pas à remplir leurs devoirs ou obligations contractuels ou à respecter les délais prévus, s'ils doivent être remplacés ou si la qualité ou l'exactitude des données cliniques qu'ils obtiennent est compromise en raison du non-respect des protocoles cliniques de la Société, des exigences réglementaires ou pour d'autres raisons, les essais cliniques peuvent être prolongés, retardés ou interrompus et la Société peut ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire ou de commercialiser avec succès ses produits candidats. En conséquence, les résultats d'exploitation et les perspectives commerciales des produits candidats de la société pourraient être affectés, les coûts de la société pourraient augmenter et sa capacité à générer des revenus pourrait être retardée.

Depuis la vente de SCTS, filiale de Bone Therapeutics, et de l'usine de production de cellules accréditée GMP associée, ainsi que la signature ultérieure d'un contrat d'approvisionnement pour la poursuite du développement d'ALLOB, la Société entretient une solide relation de collaboration avec Catalent. Catalent est un prestataire de services mondial de premier plan pour la fabrication de produits cellulaires, en particulier dans le domaine de la réparation osseuse, et qui collaborera avec la Société pour la production, le contrôle et l'assurance qualité, le stockage et la distribution des produits cellulaires. Bien que Bone Therapeutics ait déjà produit tous les lots cliniques et de contrôle de qualité requis pour l'essai clinique de phase IIb en cours avec ALLOB, la Société s'appuie sur les services de Catalent, en particulier pour la fabrication de ses produits de thérapie cellulaire pour les futurs essais cliniques et la commercialisation potentielle. Un défaut de production

et de livraison d'ALLOB en temps voulu peut retarder considérablement le développement clinique d'ALLOB, son autorisation de mise sur le marché et sa commercialisation potentielle.

Il existe un nombre limité de fournisseurs de services tiers spécialisés ou possédant l'expertise requise pour atteindre les objectifs commerciaux de la société. Si l'une des relations avec ces CRO, CDMO ou investigateurs cliniques tiers prend fin, la Société peut ne pas être en mesure de conclure des accords avec d'autres CRO, CDMO ou investigateurs ou de le faire à des conditions commercialement raisonnables. Le changement ou l'ajout d'ORC, de CDMO (ou d'investigateurs) supplémentaires implique des coûts additionnels et demande du temps et de l'attention de la part de la direction. En outre, le recours à des prestataires de services tiers oblige la société à divulguer ses informations exclusives à ces parties, ce qui pourrait augmenter le risque que ces informations soient détournées.

d. La société est soumise à la concurrence pour son personnel qualifié et les difficultés à identifier et à retenir le personnel clé pourraient nuire à la capacité de la société à mener et à développer ses activités efficacement.

Les services du comité exécutif de la société sont essentiels à la mise en œuvre réussie de ses stratégies commerciales, de recherche, de développement de produits et de réglementation. Les membres du comité exécutif de la société peuvent mettre fin à leur emploi ou à leurs services auprès de la société à tout moment avec un préavis relativement court. En général, les conflits entre les principaux dirigeants peuvent entraîner la perte par la société des services d'un dirigeant ou affecter autrement la cohésion au sein du comité exécutif. En cas de départ de certains membres du personnel clinique et scientifique ou de membres du comité exécutif, les efforts de recherche et de développement de la société peuvent être sérieusement affectés.

La capacité de la société à être compétitive dans le secteur très concurrentiel des soins de santé dépend de sa capacité à attirer et à conserver un personnel de gestion, scientifique et médical hautement qualifié. Beaucoup d'autres sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques et d'institutions académiques avec lesquelles elle est en concurrence pour le personnel qualifié ont des ressources financières et autres plus importantes, des profils de risque différents et une plus longue histoire dans l'industrie que la Société. Par conséquent, la société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnes clés à des conditions économiquement acceptables. En outre, la Société devra recruter de nouveaux managers et du personnel scientifique qualifié pour développer ses activités si la Société se développe dans des domaines qui nécessiteront des compétences supplémentaires. L'incapacité de la Société à attirer et à retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs globaux et pourrait ainsi avoir un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

e. La société pourrait ne pas trouver de partenaires industriels appropriés pour poursuivre le développement, la commercialisation ou la distribution de ses produits candidats.

Selon la région et selon le produit candidat, la stratégie de la Société peut inclure l'octroi de licences et le co-développement de ses produits candidats ou la conclusion de partenariats pour la distribution de produits développés et/ou commercialisés sur une base autonome. Cependant, pour mener à bien cette stratégie, la Société peut avoir besoin de trouver un partenaire qui dispose d'une capacité suffisante pour mener des recherches, au niveau international, ou qui est capable de distribuer et de commercialiser les produits. Par conséquent, le succès international futur de la Société peut dépendre de sa capacité à conclure des partenariats et de la capacité de son ou ses partenaires à répondre aux caractéristiques susmentionnées.

2 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Ce document est un document d'enregistrement au sens de l'article 6 et de l'article 10 du Règlement Prospectus 2017/1129.

Le 28 septembre 2021, la Financial Services and Markets Authority a approuvé la version anglaise du présent document d'enregistrement conformément à l'article 20 du règlement sur les prospectus 2017/1129. L'approbation du document d'enregistrement par la FSMA ne constitue pas une appréciation de la situation de la Société.

- a. le document d'enregistrement a été approuvé par la FSMA, en tant qu'autorité compétente en vertu du règlement (UE) 2017/1129 ;
- b. la FSMA approuve uniquement le présent document d'enregistrement comme répondant aux normes d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129 ;
- c. cette approbation ne doit pas être considérée comme un aval de l'émetteur faisant l'objet du présent document d'enregistrement.
- d. que le document d'enregistrement a été établi dans le cadre d'un prospectus simplifié conformément à l'article 14 du règlement (UE) 2017/1129.

2.1 Informations légales

Le nom légal et commercial de la société est Bone Therapeutics SA. Bone Therapeutics est inscrite au registre des personnes morales (Charleroi) sous le numéro 0882.015.654 et a été constituée en Belgique le 16 juin 2006, pour une durée indéterminée. La Société est une société à responsabilité limitée constituée sous la forme d'une société anonyme en vertu des lois belges. Le siège social de la Société est actuellement situé Rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies (Belgique) (téléphone : +32 71 12 10 00 et fax : +32 71 12 10 01). Le code d'identification d'entité légale (LEI) de la Société est 549300HFIIMTOP1DFR76.

2.2 Langue du présent document d'enregistrement

La Société a publié son Document de référence en anglais. La Société a également préparé une traduction française de ce Document d'enregistrement et est responsable de la cohérence entre les versions française et anglaise de ce Document d'enregistrement.

2.3 Personnes responsables du contenu du document d'enregistrement

Le conseil d'administration (voir chapitre 5), assume la responsabilité du contenu du présent document d'enregistrement. Le Conseil d'Administration déclare que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

Nous soussignés, mC4Tx SRL, avec comme représentant permanent Miguel Forte, CEO, et Finsys Management SRL, avec comme représentant permanent Jean-Luc Vandebroek, CFO, au nom du Conseil d'Administration de la Société, déclarons qu'au mieux de nos connaissances :

- les comptes annuels, sont établis conformément aux normes applicables à l'établissement des comptes annuels et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et des résultats de l'émetteur et des entités comprises dans la consolidation ;

- le document d'enregistrement donne une image fidèle de l'évolution et des résultats de la société et de la situation de l'émetteur et des entités incluses dans la consolidation, ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels ils sont confrontés.

2.4 Commissaire aux comptes

Deloitte Réviseurs d'Entreprises SCCRL, une société civile ayant la forme d'une société coopérative à responsabilité limitée organisée et existant selon le droit belge, dont le siège social est situé au Gateway building, Luchthaven Nationaal 1, boîte J, 1930 Zaventem, Belgique, représentée par Monsieur Pieter-Jan Van Durme, membre de l'*Institut des Réviseurs d'Entreprises/Instituut voor Bedrijfsrevisoren* belge, remplaçant Julie Delforge à partir du 9 juin 2021 - date de l'assemblée générale - est nommé commissaire de la Société, pour un mandat de trois ans prenant fin immédiatement après l'ajournement de l'assemblée générale annuelle des actionnaires de la Société qui se tiendra en 2022, statuant sur les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.5 Déclarations prospectives

Certaines déclarations contenues dans ce document d'enregistrement ne sont pas des faits historiques et sont des déclarations prospectives. Les déclarations prospectives comprennent des déclarations concernant les projets, les objectifs, les buts, les stratégies, les événements futurs, les recettes ou les performances futures de la société, les dépenses d'investissement, la recherche et le développement, les besoins de financement, les plans ou les intentions en matière de partenariat ou d'acquisition, les forces et les faiblesses de la concurrence, la stratégie commerciale et les tendances que la société anticipe dans les industries et l'environnement politique, économique, financier, social et juridique dans lequel elle opère, ainsi que d'autres informations qui ne sont pas des informations historiques.

Des mots tels que "croire", "anticiper", "estimer", "s'attendre", "avoir l'intention", "prédire", "projeter", "pouvoir", "planifier" et d'autres expressions similaires visent à identifier les déclarations prospectives, mais ne constituent pas le moyen exclusif d'identifier ces déclarations.

De par leur nature même, les déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes inhérents, tant généraux que spécifiques, et il existe des risques que les prédictions, prévisions, projections et autres déclarations prospectives ne se réalisent pas. Ces risques, incertitudes et autres facteurs comprennent, entre autres, ceux énumérés dans la section "Facteurs de risque".

2.6 Informations sur le marché et l'industrie

Les informations relatives aux marchés et autres données industrielles concernant l'activité de la Société incluses dans le présent Document d'enregistrement ont été obtenues à partir d'enquêtes internes, de publications scientifiques, d'études d'associations de sections et de statistiques gouvernementales. La Société accepte la responsabilité de reproduire correctement les informations obtenues de publications ou de sources publiques, et, dans la mesure où la Société est consciente et a été en mesure de vérifier les informations publiées par ces publications industrielles ou sources publiques, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. Toutefois, la Société n'a pas vérifié de manière indépendante les informations obtenues auprès de sources industrielles et publiques. Certaines autres informations contenues dans le présent Document d'enregistrement concernant l'industrie reflètent les meilleures estimations de la Société sur la base des informations obtenues auprès de sources industrielles et publiques. Les informations provenant des estimations et enquêtes internes de la Société n'ont pas été vérifiées par des sources indépendantes.

2.7 Autres informations disponibles

La Société a déposé son acte de constitution et doit déposer ses statuts modifiés et tous les autres actes et résolutions qui doivent être publiés au *Moniteur belge* au greffe du tribunal de commerce de Charleroi

(Belgique), où ces documents sont accessibles au public. La Société est inscrite au registre des personnes morales de Charleroi sous le numéro d'entreprise 0882.015.654. Une copie des derniers statuts révisés, des rapports du conseil d'administration et du procès-verbal de l'assemblée des actionnaires est également disponible sur le site Web de la Société (www.bonetherapeutics.com) ou peut être fournie sur demande à Bone Therapeutics SA, Investor Relations, 37, rue Auguste Piccard, B-6041 Gosselies, Belgique (Tél. : +32 71 12 10 00, Fax : +32 71 12 10 01 et e-mail : investorrelations@bonetherapeutics.com).

La société prépare des états financiers annuels audités et consolidés. Tous les états financiers, ainsi que les rapports du Conseil d'administration et du commissaire sont déposés auprès de la Banque Nationale de Belgique, où ils sont mis à la disposition du public. En outre, en tant que société dont les actions sont cotées et admises à la négociation sur Euronext Bruxelles et Paris, la société publie un rapport financier annuel (comprenant ses états financiers et les rapports du conseil d'administration et du commissaire) et une annonce annuelle avant la publication du rapport financier annuel, ainsi qu'un rapport financier semestriel sur les six premiers mois de son exercice. Des copies de ces documents seront disponibles sur le site web de la société (www.bonetherapeutics.com) et sur STORI, la plateforme centrale de stockage belge gérée par la FSMA et accessible via son site web (<http://www.fsma.be>).

La société doit également divulguer les informations sensibles au prix et certaines autres informations relatives au public. Conformément à l'Arrêté royal belge du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers *admis à la négociation sur un marché réglementé* belge, ces informations et cette documentation seront mises à disposition par le biais du site Internet de la Société (www.bonetherapeutics.com), de communiqués de presse et des canaux de communication d'Euronext Brussels.

2.8 Disponibilité du document d'enregistrement

Le document d'enregistrement est disponible en anglais et en français. Le document d'enregistrement sera mis gratuitement à la disposition du public sur simple demande adressée à :

Bone Therapeutics SA
A l'attention de l'Investor Relations
Rue Auguste Piccard 37
B-6041 Gosselies
Belgique
Tél : +32 71 12 10 00
Fax : +32 71 12 10 01
Courriel : investorrelations@bonetherapeutics.com

Une version électronique du document d'enregistrement est également disponible sur le site Internet de Bone Therapeutics (www.bonetherapeutics.com). La publication du présent document d'enregistrement sur Internet ne constitue pas une offre de vente ou une sollicitation d'une offre d'achat de l'une quelconque des actions à toute personne dans toute juridiction où il est illégal de faire une telle offre ou sollicitation à cette personne. La version électronique ne peut être copiée, mise à disposition ou imprimée pour être distribuée. Les autres informations figurant sur le site Internet de la société ou sur un autre site Internet ne font pas partie du document d'enregistrement.

3 DES INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES BÉNÉFICES ET PERTES DE L'ENTREPRISE

3.1 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 IFRS pour l'exercice clos le **31 décembre 2020** (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent ; et
- (ii) les états financiers intermédiaires consolidés condensés non audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le **30 juin 2021** (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent.

Des copies des documents incorporés par référence dans le présent Document d'enregistrement peuvent être obtenues (sans frais) au siège social de la Société et sur le site Internet de la Société (<http://www.bonetherapeutics.com/en/financial-reports>). La Société confirme qu'elle a obtenu l'approbation de ses auditeurs pour intégrer les états financiers consolidés audités et les rapports des auditeurs y afférents pour les exercices clos le 31 décembre 2020 et le 30 juin 2021 dans le présent Document d'Enregistrement.

Les tableaux ci-dessous comprennent des références aux pages pertinentes des états financiers consolidés audités de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2020 et le 30 juin 2021, tels que présentés dans les rapports annuels de la Société (en anglais et en français). Les informations contenues dans les documents incorporés par référence autres que celles figurant dans les tableaux ci-dessous sont soit non pertinentes pour l'investisseur, soit couvertes ailleurs dans le prospectus.

Les états financiers consolidés audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels que présentés dans le rapport annuel (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 80
État consolidé du résultat global	p. 81
Tableau des flux de trésorerie consolidés	p. 82
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 83
Notes aux états financiers consolidés	p. 84-123
Rapport de l'auditeur	p. 73-79

États financiers intermédiaires consolidés condensés non audités de la Société préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2021, tels que présentés dans le rapport intermédiaire (en anglais et en français).

État consolidé de la situation financière	p. 7
État consolidé du résultat global	p. 8
Tableau des flux de trésorerie consolidés	p. 10
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 9
Notes aux états financiers consolidés	p. 11-26
Rapport de l'auditeur	p. 28-30

3.2 Titres émis par la société

A la date du présent document, le capital de la Société s'élève à 3 812 557,67 €, représenté par 16 478 168 actions ordinaires sans valeur nominale.

Le total des warrants exerçables est de 225 554 warrants pour les membres du comité exécutif, les consultants et les membres du conseil d'administration, 800 000 warrants pour la BEI et 200 000 warrants pour Patronale Life, qui donnent le droit de souscrire à un nombre égal d'actions. Cela représente un total de 1 225 554 warrants.

3.3 Vue d'ensemble du financement

Jusqu'à la date du présent document, la société a été en mesure de financer ses opérations dans une perspective à long terme grâce aux instruments de financement suivants :

- 100,96 millions d'euros de produit net de placements privés dans la société ;
- 2,51 millions d'euros de liquidités investies par le biais de la participation minoritaire détenue par des tiers dans sa société affiliée SCTS SA ;
- 35,81 millions d'euros de financement non dilutif, principalement sous forme d'avances de trésorerie récupérables, de subventions et de brevets accordés par la Région et, dans une moindre mesure, de subventions ordinaires.
- 3,25 millions d'euros sous la forme d'un crédit d'investissement à long terme accordé par BNP Paribas Fortis SA/NV et ING Belgique SA/NV (chacun pour la moitié du montant) pour la construction du bâtiment SCTS au Biopark de Gosselies (Sud de Bruxelles) ;
- 7,50 millions d'euros via l'émission d'obligations ;
- 3,97 millions d'euros de prêts, accordés par des parties liées (véhicules d'investissement régionaux) qui ont été comptabilisés comme des passifs financiers courants et non courants et
- 2,53 millions d'euros grâce à une subvention d'investissement accordée par la Région sur le bâtiment SCTS.

3.4 Procédures judiciaires

La Société n'est pas, et n'a pas été, impliquée dans une quelconque procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure de ce type qui est en suspens ou dont la Société a connaissance) au cours des 12 mois précédant la date du présent document d'enregistrement qui pourrait avoir ou a eu dans un passé récent des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité.

3.5 Changement significatif dans les finances de Bone Therapeutics depuis le 31 décembre 2020

Financement de la Banque européenne d'investissement

Le 1er juillet 2021, la société a annoncé qu'elle avait signé un accord de prêt d'un montant maximum de 16 millions d'euros avec la Banque européenne d'investissement (BEI).

Le financement de la BEI permettra de soutenir et de préparer l'actif principal de Bone Therapeutics, le viscosupplément amélioré JTA-004, en vue d'une approbation réglementaire et d'une commercialisation futures. Le JTA-004 fait l'objet d'un essai clinique de phase III pour le traitement des douleurs arthrosiques

du genou. Il s'agit de l'affection du genou la plus répandue, qui touche environ 250 millions de patients dans le monde.

Le financement de la BEI sera également utilisé pour accélérer le développement clinique d'ALLOB, la plateforme évolutive de thérapie cellulaire allogénique de Bone Therapeutics. ALLOB est actuellement testé dans une étude de phase IIb chez des patients souffrant de fractures tibiales difficiles à guérir. Il est actuellement prévu que le recrutement des patients de cette étude soit achevé en S1 2022 et que les premiers résultats soient attendus en S2 2022.

Le prêt de la BEI sera versé en deux tranches de 8 millions d'euros chacune, sous réserve des conditions suspensives. La première tranche de 8 millions d'euros a été libérée le 6 septembre 2021 (après approbation de l'émission des bons de souscription associés par les assemblées générales de Bone Therapeutics le 23 août 2021). La seconde tranche de 8 millions d'euros sera libérée lorsque des étapes cliniques et commerciales spécifiques auront été atteintes.

La facilité de prêt prendra la forme d'un prêt senior, remboursable à la BEI en un seul versement cinq ans après le décaissement de chacune des deux tranches. Le prêt est assorti d'un intérêt fixe de 2 % par an payé annuellement et d'un intérêt capitalisé de 3 %.

Le financement du prêt est complété par un accord d'émission de bons de souscription à la BEI : 800 000 bons de souscription seront émis avec le décaissement de la première tranche et 500 000 bons de souscription avec le décaissement de la deuxième tranche. Chaque bon de souscription donnera à son détenteur le droit de souscrire à une action ordinaire de Bone Therapeutics au prix de souscription de 0,01 € et à un prix d'exercice qui sera égal au minimum du prix moyen pondéré en fonction du volume sur 30 jours et du dernier cours de clôture des actions de Bone Therapeutics à la date de fixation du prix. Les bons de souscription ont une échéance de 10 ans et deviennent exerçables à partir de la date de remboursement de la tranche concernée, sous réserve de certaines exceptions habituelles. L'accord sur les warrants comprend en outre une clause anti-dilution qui pourrait s'appliquer en cas de modification du capital social de Bone Therapeutics, y compris les augmentations de capital si elles dépassent 15 millions d'euros au total à compter du versement de la première tranche.

3.6 Situation de trésorerie actuelle

- La trésorerie nette à la fin du mois de juin 2021 s'élevait à 6,01 millions d'euros.
- La société réitère sa prévision précédente d'une utilisation nette de trésorerie de 16 à 18 millions d'euros pour l'ensemble de l'année 2021.
- La Société a reçu la première tranche de 8,00 millions d'euros de l'accord de prêt de la BEI le 6 septembre 2021.
- Avec le décaissement reçu de la première tranche du financement de la BEI, la société prévoit de disposer d'une trésorerie suffisante pour réaliser ses objectifs commerciaux jusqu'au deuxième trimestre 2022.

3.7 Dividendes et politique de dividendes

3.7.1 Droit aux dividendes

Les dividendes ne peuvent être distribués que si, après la déclaration et la mise en paiement des dividendes, le montant de l'actif net de la Société à la date de clôture du dernier exercice tel qu'il résulte des comptes annuels statutaires établis selon les normes belges (*c'est-à-dire* le montant de l'actif tel qu'il ressort du bilan, diminué des provisions et des dettes), diminué des frais activés non amortis de constitution et d'extension et des frais activés non amortis de recherche et de développement, n'est pas inférieur au montant du capital

libéré (ou, s'il est supérieur, du capital appelé), augmenté du montant des réserves indisponibles. En outre, en vertu du Code belge des sociétés et des associations et des statuts, la Société doit affecter au moins 5 % de son bénéfice net annuel selon ses comptes statutaires non consolidés à une réserve légale jusqu'à ce que la réserve soit égale à 10 % du capital social de la Société.

Conformément à la loi belge, le droit de percevoir les dividendes déclarés sur les actions ordinaires expire cinq ans après la date à laquelle le Conseil d'administration a déclaré le dividende payable, après quoi la Société n'est plus tenue de payer ces dividendes.

3.7.2 *Politique de dividendes*

La société n'a jamais déclaré ou payé de dividendes sur ses actions.

La politique de dividendes de la Société sera déterminée par le Conseil d'administration de la Société, qui pourra la modifier de temps à autre. Toute déclaration de dividendes sera basée sur les bénéfices de la Société, sa situation financière, ses besoins en capitaux et d'autres facteurs considérés comme importants par le Conseil d'administration. Le calcul des montants disponibles pour être distribués en tant que dividendes ou autrement distribués aux actionnaires doit être effectué sur la base des états financiers statutaires belges, en tenant compte des limites fixées par le Code belge des sociétés et des associations.

La loi belge et les statuts de la Société n'obligent pas la Société à déclarer des dividendes. Le Conseil d'administration prévoit de conserver tous les bénéfices, le cas échéant, générés par les opérations de la Société pour le développement et la croissance de ses activités et ne prévoit pas de verser de dividendes aux actionnaires dans un avenir proche.

4 APERÇU DES ACTIVITÉS

4.1 Événements récents importants dans le développement des activités de la société

Année		Principaux jalons	
Année	Entreprise	ALLOB	JTA
2021	<ul style="list-style-type: none">• Bone Therapeutics et Rigenerand signent un partenariat pour le développement de procédés de thérapie cellulaire• Nomination d'Anthony Ting, PhD, au poste de responsable scientifique en chef• Nomination d'Anne Leselbaum, MD, au poste de médecin en chef• Bone Therapeutics obtient un prêt de 16 millions d'euros de la BEI pour accélérer le développement clinique et commercial de traitements orthopédiques innovants.• Bone Therapeutics accepte un règlement final avec la FSMA concernant les problèmes de communication des études cliniques en 2016 et 2017	<ul style="list-style-type: none">• Traitement du premier patient de l'étude ALLOB de phase IIb sur les fractures du tibia• Bone Therapeutics publie les résultats de l'étude de phase I/IIa ALLOB pour le traitement des fractures avec retard de consolidation in Stem Cell Research & Therapy	<ul style="list-style-type: none">• Progrès cliniques importants dans l'étude de phase III de JTA-004 grâce à la conformité et à la rétention élevées des patients• Résultats préliminaires de l'étude de phase III sur l'arthrose du genou avec son viscosupplément amélioré JTA-004

4.2 Investissements

En octobre 2020, la société a signé une collaboration de fabrication avec Catalent, Inc. pour rationaliser la production d'ALLOB. Selon les termes de l'accord d'achat d'actions, Catalent a acquis la filiale de fabrication de thérapie cellulaire de Bone Therapeutics, Skeletal Cell Therapy Support SA (SCTS), pour un produit brut de 12 millions €. Le prix d'achat des actions, net de la dette de SCTS (3 millions d'euros), des ajustements en espèces, et en tenant compte de la restructuration de certains passifs existants de Bone Therapeutics (3 millions d'euros), a généré un produit net d'environ 6 millions d'euros.

A partir de cette date, la Société loue les bureaux et laboratoires de Catalent SA au Biopark de Gosselies (rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies) et n'est plus propriétaire du bâtiment construit par SCTS SA.

4.3 Activités de la Société

La Société est une société de biotechnologie avec un pipeline clinique avancé de produits innovants pour les conditions orthopédiques et les maladies osseuses (une étude clinique de phase IIb et une étude de phase III). La Société cible des domaines médicaux dont les besoins ne sont pas satisfaits et qui se caractérisent par

l'absence de traitements efficaces, sûrs et non invasifs. En effet, la plupart des traitements standard actuels impliquent une chirurgie lourde et de longues périodes de récupération.

La technologie de base de la société est basée sur sa plateforme de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB, qui utilise une approche unique et brevetée de la régénération osseuse, qui transforme des cellules souches indifférenciées provenant de donneurs sains en cellules formatrices d'os. Ces cellules peuvent être administrées par une procédure percutanée peu invasive ou ajoutées par une simple addition/injection à la norme de soins actuelle, ce qui devrait offrir des avantages significatifs par rapport à la norme de soins actuelle ou l'améliorer.

La société développe également une solution protéique prête à l'emploi, JTA-004, pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose du genou. Ce produit est développé comme un traitement à injection intra-articulaire unique, qui devrait offrir des avantages supérieurs aux injections intra-articulaires existantes d'acide hyaluronique. Sur la base des résultats préliminaires récemment annoncés de l'étude de phase III sur l'arthrose du genou avec JTA-004, la société, en collaboration avec des partenaires existants et potentiels, examinera les options pour l'avenir du développement de JTA-004.

De solides bases précliniques et des résultats cliniques soutiennent les programmes de recherche et de développement de la société. La société possède une connaissance approfondie de la physiologie et de la pathophysiologie osseuses et collabore étroitement avec des institutions universitaires et médicales prestigieuses. La société possède des droits mondiaux sur une série de brevets et de technologies liés à ses produits, leurs méthodes de production et leurs applications.

4.4 Mission et stratégie de l'entreprise

La Société a pour objectif d'être un leader dans le domaine de la régénération en fournissant des produits de thérapie cellulaire innovants pour des besoins médicaux non satisfaits (définis comme un besoin médical qui n'est pas traité de manière adéquate par une thérapie existante¹) dans les domaines de l'orthopédie et des maladies osseuses. Pour atteindre cet objectif, la société poursuit les stratégies suivantes :

- Améliorer le développement de sa plateforme allogénique standard à vocation commerciale, afin de maximiser les avantages pour les patients et la création de valeur pour les investisseurs.
- Faire progresser et achever l'essai contrôlé de phase IIb de l'ALLOB pour les fractures du tibia difficiles à guérir, en s'appuyant sur les données cliniques encourageantes de la phase IIa.
- Faire progresser et étendre le pipeline (pré)clinique avec des indications supplémentaires en améliorant et en spécialisant la capacité thérapeutique de sa plateforme de thérapie cellulaire et génique.
- Établir des partenariats de développement et commerciaux

4.5 Technologie

La plateforme technologique de la société est basée sur une approche unique dans laquelle les cellules souches mésenchymateuses (CSM), dérivées de la moelle osseuse de donneurs sains, sont stimulées pour se différencier en cellules formatrices d'os. Ces cellules de formation osseuse sont impliquées dans l'homéostasie osseuse et régulent le remodelage dynamique et constant du squelette. Elles sont responsables de la synthèse de la matrice osseuse et de la minéralisation subséquente, donc de la génération de nouveaux tissus osseux.

L'implantation locale de cellules formatrices d'os biologiquement actives au niveau du site du défaut osseux vise à imiter le processus naturel de formation et de réparation de l'os.

Plus précisément, le mode d'action est double.

¹ Guide de la FDA à l'intention de l'industrie - Thérapie disponible, juillet 2004.

- D'une part, les cellules formatrices d'os vont remplacer les cellules formatrices d'os défectueuses ou manquantes et vont former un nouvel os et réparer l'os défectueux.
- D'autre part, la présence de cellules formatrices d'os va créer un environnement osseux sain en recrutant des cellules hématopoïétiques et ostéoprogénitrices et en sécrétant des protéines matricielles.

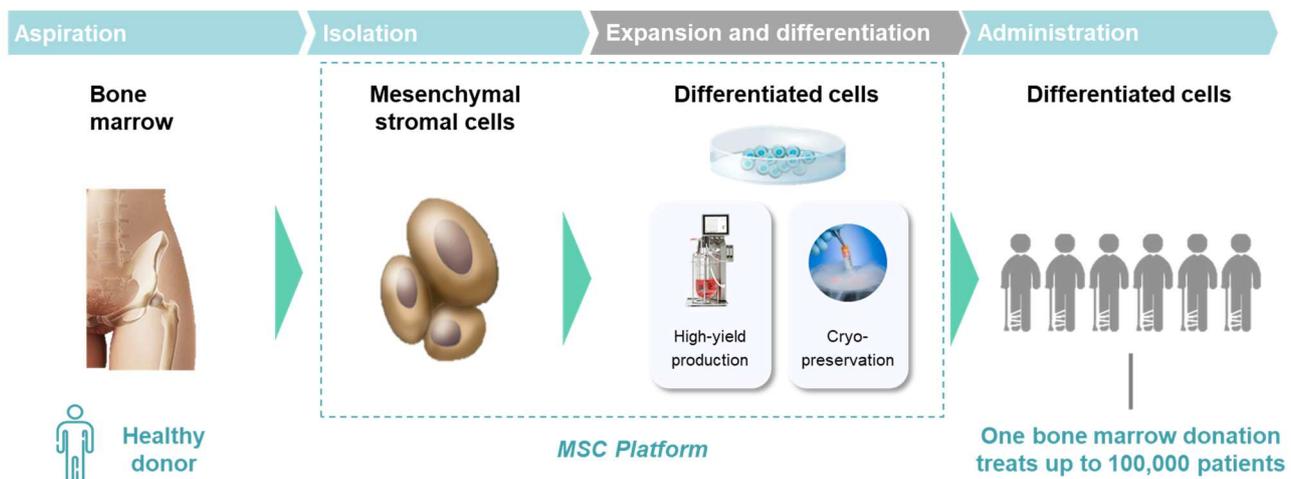
Les cellules implantées sont censées adhérer au tissu et à la matrice existants, où elles produiront une nouvelle matrice osseuse qui sera calcifiée. Enfin, les cellules vont se différencier en ostéocytes et s'incruster dans la nouvelle matrice osseuse calcifiée.

La société a pour objectif de s'améliorer :

- Efficacité : en développant des produits cellulaires innovants composés de cellules différenciées formant des os.
- Sécurité : en proposant une approche peu invasive consistant à implanter les cellules à l'aide d'une aiguille ou d'une tréphine directement sur le site du défaut osseux à travers la peau, remplaçant ainsi la nécessité d'une chirurgie invasive.

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

- En termes d'efficacité, les cellules différenciées de la société ont déjà acquis la capacité de former des os et sont donc plus susceptibles d'avoir des effets bénéfiques dans les maladies osseuses.
- Une sécurité accrue est également attendue de cette différenciation. La fonction acquise devrait minimiser le risque de toxicité dû à des activités biologiques non désirées ainsi qu'à une prolifération incontrôlée.



La figure ci-dessus illustre le processus de fabrication de la plateforme de thérapie cellulaire allogénique de la société (ALLOB), qui commence par le prélèvement de moelle osseuse sur des donneurs sains pour obtenir les cellules souches mésenchymateuses qui sont expansées et différenciées en cellules de formation osseuse et implantées sur le site du défaut osseux. Le produit fini est livré dans une formulation cryoconservée prête à l'emploi. Un don de moelle osseuse permet la production de 100 000 doses.

4.5.1 ALLOB : produit cellulaire allogène

ALLOB est le produit allogénique cryoconservé de la société qui consiste en des cellules osseuses allogéniques humaines dérivées de CSM de moelle osseuse cultivées de donneurs volontaires adultes en bonne santé. Un prélèvement de moelle osseuse est effectué dans la crête iliaque du donneur sous anesthésie locale, après

quoi les CSM sont isolées, expansées et différenciées. La partie active du produit comprend donc des cellules osseuses allogéniques humaines. ALLOB a été classé comme produit d'ingénierie tissulaire (non combiné) par l'EMA selon la classification ATMP 1394/2007. Le processus de fabrication est réalisé dans le strict respect des BPF et suit des procédures qui assurent une fabrication aseptique, une traçabilité complète et un contrôle de la qualité.

Les cellules ALLOB expriment des gènes ostéoblastes principaux, des marqueurs d'adhésion mésenchymateux et de matrice osseuse et présentent des propriétés de formation osseuse. Une étude génomique à haut débit (RNAseq) a révélé un profil génomique clairement distinct et reproductible pour ALLOB par rapport à MSC, ce qui est un résultat clé démontrant la différenciation des cellules ALLOB par rapport aux cellules précédentes.

In vitro, les cellules ALLOB sont capables d'adhérer, de synthétiser et de minéraliser une nouvelle matrice osseuse. *In vivo*, les propriétés de formation osseuse ont été démontrées dans des modèles murins pertinents tels que les modèles de formation osseuse et de non-union osseuse (NU). Il est important de noter que l'activité ostéogénique de ALLOB signée par la présence d'os d'origine humaine a été clairement démontrée alors que cette propriété n'a pas été mise en évidence avec les MSC. La prise de greffe des cellules ALLOB ainsi que les capacités de formation et de réparation osseuses ont été démontrées dans des modèles de souris par administration locale au site du défaut dans un modèle NU osseux. La présence de cellules ALLOB au site d'administration a été mise en évidence par qPCR chez les souris à la semaine 1, à la semaine 10 et à 6 mois. Ces études de biodistribution ont révélé que la majorité des sites d'administration sont positifs jusqu'à 6 mois et que les cellules ALLOB ont un faible potentiel de dissémination.

Les études de sécurité *in vivo* n'ont pas montré de changements dans les signes cliniques ou dans les paramètres de laboratoire et aucune anomalie dans les observations microscopiques ou macroscopiques. En outre, aucune formation osseuse ectopique (c'est-à-dire à un endroit anormal) n'a pu être détectée lorsque les cellules ALLOB ont été injectées dans les muscles. La sécurité a été étudiée plus avant par l'administration intraveineuse de cellules ALLOB à des doses élevées à des souris immunodéficientes. Ces fortes doses n'ont pas entraîné de morbidité ou de mortalité excessive pendant une période d'observation de 24 semaines et aucun signe de formation osseuse ectopique ou d'autres anomalies n'a été détecté. Une étude de sécurité à long terme dans un modèle NU osseux a démontré qu'ALLOB n'a induit aucun résultat concernant le poids, les signes cliniques, les changements macroscopiques, anatomopathologiques, hématologiques, biochimiques et ophtalmologiques pendant une période d'observation de 6 mois.

Des expériences précliniques supplémentaires ont été réalisées pour étudier l'utilisation d'ALLOB en combinaison avec des granules de biocéramique ou des échafaudages en éponge de collagène pour les procédures de fusion spinale. Les échafaudages en biocéramique ou en collagène sont des substituts osseux conçus, optimisés et indiqués pour le remplissage des vides osseux, en particulier dans les procédures de fusion vertébrale. Il a été démontré que les cellules ALLOB adhèrent et se répandent dans les pores des granules ou survivent dans une éponge de collagène. Plus important encore, les cellules ALLOB ont migré hors des échafaudages, ont adhéré et se sont développées en culture. L'efficacité de l'ALLOB seul et combiné à un échafaudage a été évaluée *in vivo* dans un modèle d'os NU et comparée à l'administration de l'échafaudage ou de l'excipient seuls comme témoins. Après plusieurs semaines, tous les animaux traités avec ALLOB seul ou combiné avec un échafaudage ont montré une guérison supérieure aux contrôles.

4.5.2 Administration par une approche mini-invasive

Dans le traitement des fractures, l'administration des cellules ALLOB se fait par une technique peu invasive. Les cellules sont administrées directement dans le site de la fracture par une petite incision de la peau à l'aide d'une tréphine de petit diamètre (similaire à une grande aiguille - diamètre de 5 mm). Pendant l'implantation, la position de la tréphine dans le site de la fracture est visualisée par fluoroscopie (une radiographie standard utilisée par les chirurgiens orthopédiques). Cette procédure simple est réalisée sous anesthésie dans une salle d'opération et dure 20 à 40 minutes au total.

En cas de fusion lombaire, ALLOB est associé à un échafaudage et administré localement sur le site de la chirurgie de la colonne vertébrale. La procédure comprend la mise en place d'une cage intersomatique (c'est-à-dire entre les vertèbres) et est réalisée sous anesthésie générale conformément à la procédure standard de soins du site d'investigation.

4.5.3 *Optimisation du processus de fabrication des allogéniques*

En se concentrant principalement sur sa plateforme de thérapie cellulaire allogénique sur étagère, Bone Therapeutics a optimisé son processus de fabrication ALLOB afin d'améliorer la cohérence, l'évolutivité, la rentabilité et la facilité d'utilisation, qui sont essentielles pour le développement et la commercialisation de la thérapie cellulaire.

La société poursuit le développement d'un processus de fabrication commerciale optimisé qui, selon elle, permettra d'atteindre ces objectifs. Le processus de production optimisé augmente considérablement le rendement de production, générant jusqu'à cent mille doses d'ALLOB par don unique de moelle osseuse. De plus, le produit ALLOB final est cryoconservé, ce qui permet de l'expédier facilement et de le stocker sous forme congelée à l'hôpital, le rendant ainsi facilement disponible pour les patients qui en ont besoin. Ce procédé permettra donc de réduire considérablement les coûts de production globaux, de simplifier la logistique de la chaîne d'approvisionnement, d'améliorer l'accessibilité des patients et de faciliter la commercialisation mondiale auprès de vastes populations de patients à un coût plus abordable.

Bone Therapeutics estime que le processus de fabrication optimisé est vital pour le futur succès commercial d'ALLOB. Afin d'éviter les changements de processus dans les phases ultérieures de développement, d'améliorer la rentabilité et de rationaliser le parcours d'ALLOB vers le marché, la société mettra en œuvre le processus de production optimisé à grande échelle pour tous les futurs essais cliniques avec ALLOB.

4.5.4 *JTA-004 : solution protéique sur étagère*

Parallèlement à son principal portefeuille de thérapies cellulaires et conformément à sa mission de créer des solutions innovantes pour les pathologies orthopédiques, Bone Therapeutics développe également une solution protéique prête à l'emploi pour le traitement symptomatique de l'arthrose du genou, JTA-004. JTA-004 est développé comme une solution unique d'injection intra-articulaire composée de 3 substances actives : (1) du plasma humain complété par (2) de l'acide hyaluronique (HA) et (3) un agent analgésique.

Une fois injecté dans la cavité articulaire, JTA-004 augmente la viscosité du liquide synovial, ce qui entraîne une lubrification de l'articulation, un soutien mécanique et une protection du cartilage de l'articulation arthritique.

Grâce à sa composition unique, JTA-004 a montré des avantages distincts dans les études précliniques par rapport aux injections intra-articulaires d'acide hyaluronique, notamment une activité anti-inflammatoire dans un test *in vitro* sur les cellules monocytes et une réduction statistiquement significative de la dégradation du cartilage dans un modèle de primate non humain.

En outre, JTA-004 a démontré une meilleure efficacité dans la réduction de la douleur arthrosique dans un essai clinique de phase 2b par rapport à Hylan G-F 20, un viscosupplément leader sur le marché.

4.6 Pipeline clinique actuel et perspectives

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

ALLOB a été évalué dans deux études de phase II :

- fractures avec retard de consolidation : Sur la base des fortes données d'efficacité de l'analyse intermédiaire pour les 16 premiers patients après un suivi de six mois, le comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) a recommandé d'arrêter l'essai de manière anticipée en

septembre 2017. En septembre 2018, la société a annoncé des résultats finaux positifs pour son étude de phase I/IIA sur 21 patients, confirmant les données intermédiaires précédentes et soutenant le futur développement clinique d'ALLOB dans la guérison des fractures.

- Fusion vertébrale lombaire : En juin 2019, Bone Therapeutics a annoncé que son produit de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB, a satisfait aux critères principaux de l'étude de phase IIa chez 30 patients subissant une procédure de fusion vertébrale lombaire. En octobre 2020, la société a rapporté des résultats de suivi positifs à 24 mois pour l'étude de phase IIa, montrant un pourcentage élevé de fusion réussie des vertèbres lombaires de 90 %. Les patients ont également continué à présenter d'importantes améliorations cliniques en termes de fonction et de douleur, dès six mois après le traitement, jusqu'à la période de suivi de 24 mois. Les prochaines étapes du développement d'ALLOB dans cette indication devraient être envisagées après les résultats de l'étude clinique en cours sur ALLOB dans les fractures du tibia.

ALLOB est actuellement évalué dans le cadre d'une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur des fractures du tibia à haut risque. Cette étude évaluera et comparera contre placebo, en association avec une chirurgie de stabilisation standard, le potentiel d'ALLOB pour accélérer la guérison de la fracture après 3 mois de suivi et prévenir les complications tardives chez ces patients, après une période de suivi de 6 mois. ALLOB sera appliqué par une seule injection percutanée 24 à 96 heures après la chirurgie de réduction définitive chez les patients présentant des fractures tibiales fraîches à risque de retard ou de non-union. L'étude a été approuvée dans 7 pays européens (Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Pologne et Espagne) et le recrutement des patients est en cours. Le premier patient a été recruté en janvier 2021 et 178 patients devraient être recrutés dans plus de 40 sites. Bone Therapeutics prévoit de finaliser le recrutement des patients au premier semestre 2022. Les premiers résultats sont attendus au second semestre 2022. Ces deux dates sont soumises à l'évolution de la pandémie de COVID-19 en cours.

JTA-004 a été évalué dans une étude de phase IIb et de phase III dans l'arthrose du genou symptomatique (KOA) :

- En octobre 2018, la Société a rapporté des résultats finaux positifs pour son étude de phase IIb sur 164 patients. Les résultats ont indiqué qu'une seule injection intra-articulaire de JTA-004 a permis une réduction de la douleur plus élevée que le produit de référence, le leader du marché mondial de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique.
- En août 2021, Bone Therapeutics a annoncé les premiers résultats de l'étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et par substance active. L'étude a été menée dans 7 pays européens et à Hong Kong et a inclus un total de 743 patients. Malgré le profil de sécurité favorable de JTA-004, l'étude n'a pas atteint ses principaux objectifs car aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la douleur n'a pu être observée entre les groupes de traitement, de placebo et de comparaison, tous les bras de traitement montrant une efficacité similaire. Une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif par rapport au placebo a été observée dans une analyse post-hoc dans un sous-ensemble de patients présentant des scores de douleur plus élevés à l'entrée. La société, en collaboration avec ses partenaires actuels et potentiels, examinera les options pour l'avenir du développement de JTA-004.

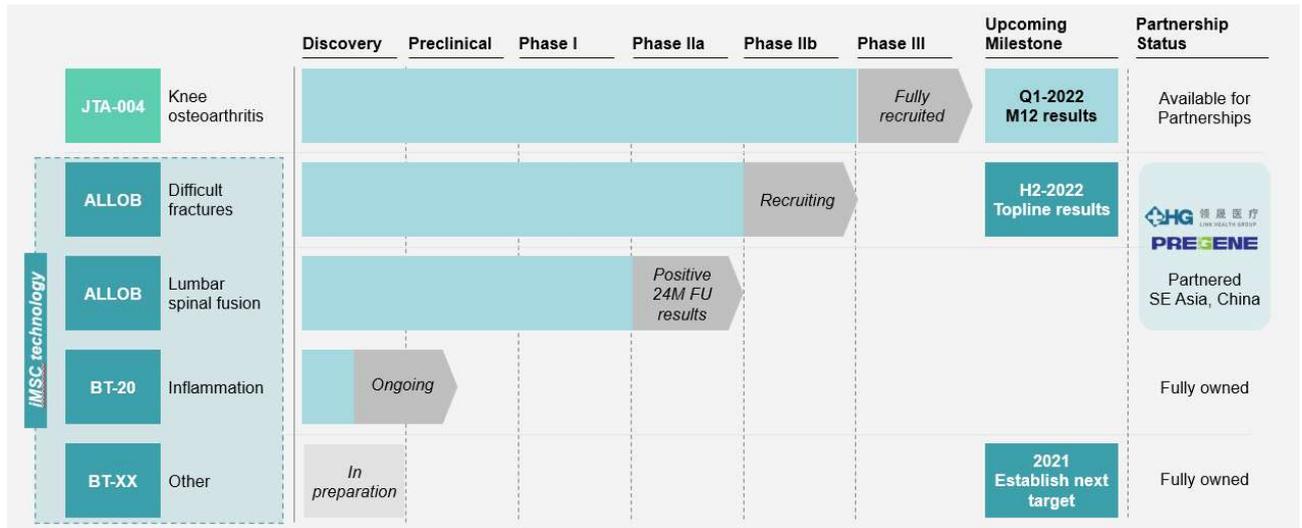


Figure : Pipeline clinique avec ALLOB (approche de thérapie cellulaire allogénique) et JTA-004 (solution protéique sur étagère)

Développement futur des pipelines

La société continue de faire progresser le développement de sa plateforme de thérapie cellulaire en vue de créer des produits innovants à base de CSM professionnelles pour des applications orthopédiques et au-delà, à la pointe de l'innovation en matière de thérapies cellulaires, y compris les maladies inflammatoires et d'autres domaines de maladies dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. À ce titre, de nouvelles technologies habilitantes sont en cours d'évaluation, notamment des technologies de génie génétique et l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), et des partenariats avec des sociétés possédant une expertise et des droits de propriété intellectuelle dans ces domaines sont recherchés.

Outlook

Pour l'étude clinique de phase IIb ALLOB en cours dans les fractures tibiales difficiles, Bone Therapeutics s'attend à ce que le recrutement des patients soit terminé d'ici la fin du premier semestre 2022 et à ce que les premiers résultats soient disponibles d'ici la fin 2022. Bien que les taux de recrutement initiaux aient été très prometteurs, comme dans l'ensemble de l'industrie, le taux de recrutement a temporairement ralenti au cours des derniers mois en raison de facteurs à court terme liés à la pandémie, tels que la réduction des activités sur le site en raison de la disponibilité du personnel, et le nombre de patients disponibles en raison de la diminution des accidents. L'équipe clinique de Bone Therapeutics, en partenariat avec l'organisation de recherche clinique, a mis en place des mesures correctives pour atténuer l'impact de la pandémie. Compte tenu du stade précoce de la conduite et du recrutement de l'étude et des autres mesures d'atténuation, la société pense pouvoir respecter les délais susmentionnés. Si la pandémie devait se poursuivre, Bone Therapeutics pourrait être amenée à réévaluer ces délais et, dans cette éventualité, elle communiquera à nouveau avec le marché.

Bone Therapeutics continuera à étendre sa plateforme de thérapie cellulaire basée sur des MSC différenciées allogéniques, au-delà d'ALLOB, à d'autres indications thérapeutiques. Bone Therapeutics intensifie également ses efforts pour étendre son pipeline préclinique et clinique à d'autres indications en améliorant et en "professionnalisant" la capacité thérapeutique de sa plateforme de thérapie cellulaire et génique. Cette activité comprend le développement d'une nouvelle génération de cellules stromales mésenchymateuses (MSC) génétiquement modifiées et l'utilisation de sources cellulaires hautement évolutives et polyvalentes telles que les cellules souches pluripotentes induites (iPSC).

Bone Therapeutics poursuivra ses discussions avec des partenaires potentiels afin d'explorer les opportunités commerciales pendant que l'ALLOB est évalué dans une étude de phase IIb en double aveugle, contrôlée par placebo, de preuve de concept.

Bone Therapeutics va poursuivre ses discussions avec la FDA (Food and Drug Administration) américaine en vue des prochaines étapes du développement clinique d'ALLOB aux États-Unis.

LinkHealth et Pregene, les partenaires de Bone Therapeutics en Asie, continuent de piloter le développement d'ALLOB en vue de la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (IND) auprès de l'administration nationale chinoise des produits médicaux (NMPA). Une demande de IND réussie pourrait entraîner de nouveaux paiements d'étape pour Bone Therapeutics.

4.7 Principaux marchés des troubles osseux

L'industrie des troubles osseux, dans laquelle la société opère, englobe diverses pathologies, depuis les conditions orthopédiques telles que les fractures graves jusqu'aux traitements de la discopathie dégénérative. En fonction de l'indication, la concurrence peut provenir de sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques (y compris les sociétés de thérapie régénérative et cellulaire) et/ou de dispositifs médicaux, ainsi que de nouvelles découvertes d'institutions de recherche universitaires.

L'espace de marché dans lequel la société opère couvre la réparation des fractures, les implants rachidiens, les stimuli de croissance osseuse et les orthobiologiques (à l'exclusion du marché de l'ostéoporose) et représente un marché mondial estimé à environ 22 milliards de dollars (2019) pour le traitement de plus de 250 millions de patients, qui peut être ventilé dans les segments suivants ²³:

Segment	Nombre de patients	Ventes de produits en millions USD	Variation en % par rapport à l'année précédente
Réparation de fractures	8,000,000	7,449.3	3.4%
Implants rachidiens / instrumentation	3,000,000	9,654.1	3.5%
Stimulation de la croissance osseuse	Inclus ci-dessus	670	
Orthobiologie	250,000,000	5,291.1	4.0%
Total	261,000,000	23,064.5	

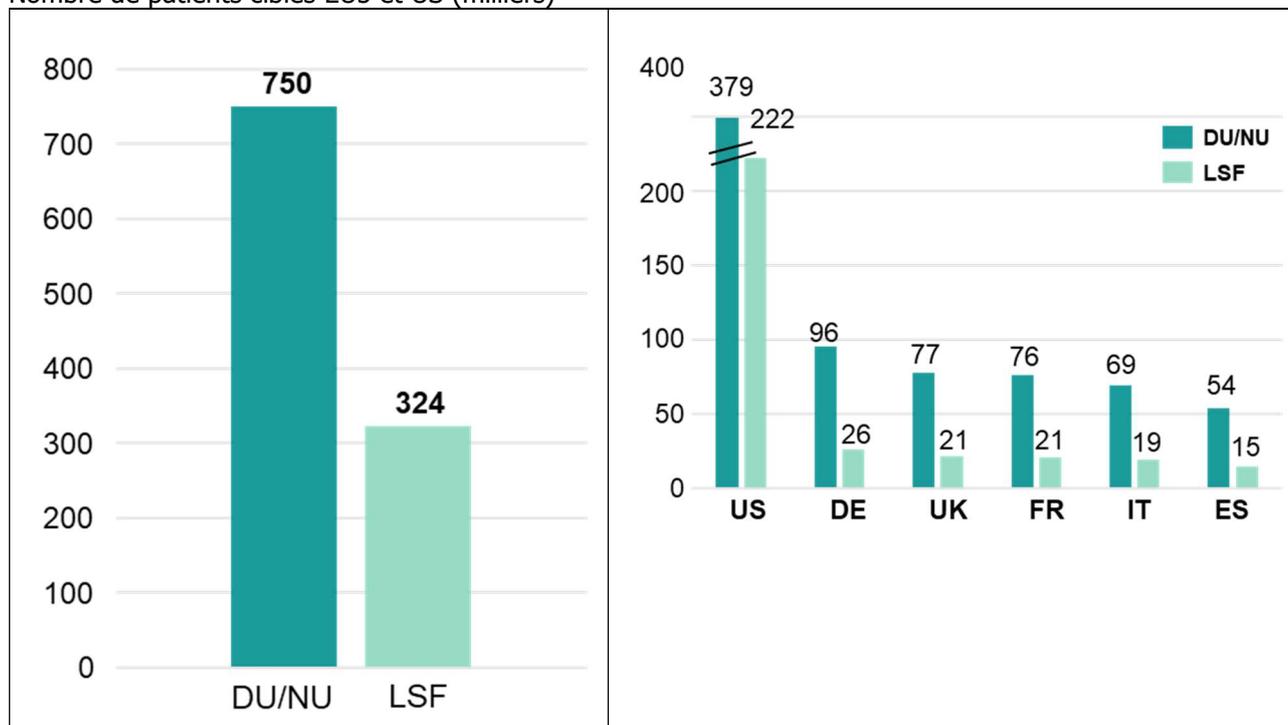
- La réparation des fractures couvre tous les matériaux utilisés aujourd'hui pour la réparation des fractures, tant internes qu'externes, tels que les plaques, les vis, les clous intramédullaires, les broches, les fils, les agrafes et les fixateurs externes.
- Les implants/instruments rachidiens sont tous les matériaux utilisés pour traiter les discopathies dégénératives, les hernies discales, les scolioses, 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/kyphoplastie.
- La stimulation de la croissance osseuse fait référence à un équipement utilisé pour le traitement des fractures et en soutien à la fusion vertébrale pour stimuler la croissance osseuse par le biais d'ultrasons, de champs électromagnétiques pulsés et de la thérapie par ondes de choc extracorporelles.

² Orthoworld, The Orthopaedic Industry Annual Report, 2020 (concernant la réparation des fractures, la colonne vertébrale et l'orthobiologie) - Global Data - Medipoint, Bone Growth Stimulators Analysis and Market Forecast, 2017 (concernant la stimulation de la croissance osseuse).

³ Vos et al, *Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010*. Lancet 2012 ; 380:2163-96

- Les produits orthobiologiques sont des produits biologiques et biochimiques ayant des applications dans le domaine de l'orthopédie, tels que les allogreffes et les xéno-greffes, les substituts osseux synthétiques, les viscosuppléments d'acide hyaluronique, les systèmes de plaquettes/plasma autologues, les produits à base de cellules pour la réparation des tissus, les facteurs de croissance et les protéines osseuses, les produits de réparation, de remplacement et de renforcement des tissus mous et les technologies anti-adhésion.

Nombre de patients cibles EU5 et US (milliers)



Sources : Étude de marché primaire IQVIA, n=32 ; [1] Mills et al., 2017 ; [2] Wennergren et al., 2015 ; [3] Papin et al., 2017 ; [4] Coles et al., 2000 ; [5] Robinson et al., 2003 ; [6] Audigé et al., 2005 ; [7] Phieffer et al., 2006 ; [8] Rajaei, S. et al., 2012 [9] GlobalData. Spinal Fusion ; [10] Lieberman et al., 2003 ; [11] Vail & Convington, 1997 ; [12] Makin, 1992 ; EMA 2015, Public summary of opinion on orphan designation for ALLOB in ON ; [13] United Nations World Prospects Population 2017.

Dans cet espace, la société se concentre actuellement sur trois principales conditions orthopédiques : les fractures difficiles à guérir, la fusion lombaire et l'arthrose du genou (abordées ci-dessous). Le marché auquel s'adresse la société est caractérisé par des besoins médicaux non satisfaits importants (définis comme un besoin médical qui n'est pas traité de manière adéquate par une thérapie existante⁴). En effet, la plupart des traitements actuels ont montré une efficacité limitée ou nécessitent une chirurgie invasive avec un risque important de complications majeures et un bénéfice à long terme souvent limité. De plus, la plupart des traitements sont associés à une longue hospitalisation et à un temps de récupération après la chirurgie, avec un risque persistant de ré-intervention. Malgré cela, les domaines ciblés par la Société sont jusqu'à présent restés relativement vierges de nouveaux traitements et très peu d'essais cliniques ont été rapportés. Dans le domaine de la thérapie cellulaire osseuse, les programmes de développement clinique sont encore limités à un petit nombre d'indications et de sociétés, bien qu'il y ait un intérêt croissant au niveau de la recherche académique.

4.7.1 Fractures difficiles à guérir

Description

⁴ Guide de la FDA à l'intention de l'industrie - Thérapie disponible, juillet 2004.

L'os est un organe naturellement régénérateur, et les fractures sont actuellement bien gérées chez une majorité de patients. Cependant, il existe des situations traumatiques dans lesquelles l'os ne parvient pas à se régénérer, entraînant soit un processus de régénération ralenti (union retardée), soit même un processus de régénération totalement interrompu (non-union). Une réduction inadéquate d'une fracture entraînant une instabilité ou une mauvaise immobilisation peut être une raison du retard de consolidation de la fracture. Des études cliniques ont montré que plusieurs facteurs peuvent altérer une ou plusieurs étapes du processus naturel de guérison des fractures, entraînant un retard de consolidation ou une absence de consolidation qui peut nécessiter des interventions pharmacologiques ou chirurgicales supplémentaires. Les facteurs susceptibles d'influencer la consolidation d'une fracture et d'augmenter le risque de retard ou de non-union peuvent être indépendants du patient, comme le type et le degré de la blessure ou la localisation et le type de fracture (par exemple, fractures à haute énergie et/ou ouvertes) et la qualité de la chirurgie initiale, ou liés au patient, comme l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool ou une maladie.

En général, l'expression "union retardée" suggère que l'union est lente, mais qu'elle finira par se produire sans intervention chirurgicale ou non chirurgicale supplémentaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'approche universellement validée pour évaluer quantitativement la progression de la guérison des fractures à différents moments entre l'apparition de la fracture et la guérison complète. La fracture entraîne une douleur aiguë et une gêne fonctionnelle qui disparaissent progressivement avec le temps si la guérison de la fracture osseuse progresse jusqu'à un point permettant une récupération fonctionnelle complète. Les définitions du retard de consolidation font encore l'objet d'interprétations, et le diagnostic du retard de consolidation est principalement basé sur le temps. En général, une fracture à consolidation retardée est définie comme une fracture qui ne s'est pas consolidée dans un délai (3 à 7 mois) considéré comme adéquat pour la guérison osseuse⁵.

En raison de l'absence de critères de diagnostic communément acceptés, combinée à l'hétérogénéité des besoins d'intervention, il n'existe pas, pour l'instant, d'approche standard pour évaluer le risque et le traitement des unions retardées. Par conséquent, les décisions diagnostiques et thérapeutiques sont prises au cas par cas. Une fois que le risque de retard de soudure est établi, les chirurgiens réévaluent l'hypothèse de la stabilité de la fracture et évaluent la nécessité ou la faisabilité d'une chirurgie de révision immédiate touchant le site de la fracture. Souvent, 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 de consolidation soit confirmé ou que la situation s'améliore. Cette attitude d'attente peut durer plusieurs mois, ce qui retarde le retour du patient à une vie normale et fait peser une charge financière importante sur la société.

Taille du marché

Aux États-Unis, les fractures des os longs représentent environ 10 % de toutes les blessures non mortelles⁶. Près de 10 millions de fractures se produisent chaque année et plus de 3 millions de chirurgies de réparation de fractures sont réalisées en Europe, aux États-Unis et au Japon. Cela a conduit à des revenus de près de 7,5 milliards de dollars sur le marché mondial de la réparation des fractures en 2019, soit une augmentation de 3,4 % par rapport à l'année précédente. Ce marché devrait continuer à croître régulièrement au cours des prochaines années⁷. Les principaux facteurs moteurs du marché des dispositifs de réparation des fractures sont la croissance démographique, l'augmentation de la population âgée, l'augmentation des coûts des soins de santé et l'augmentation des mesures de prévention de divers problèmes liés à l'orthopédie. Les principales causes des cas de fractures orthopédiques sont le vieillissement de la population, l'augmentation de la pratique du sport et le nombre croissant d'accidents de la route.

Les fractures du tibia sont fréquentes. Aux États-Unis, 492 000 fractures du tibia, du péroné et de la cheville entraînent 77 000 hospitalisations par an. Au Royaume-Uni, l'incidence est de 55/100 000 (18-49 ans) et de 65/100 000 (<50 ans) par an. Dans les fractures de la diaphyse tibiale, la non-union a été signalée chez 10 à

⁵ Liebergall et al, Thérapie à base de cellules souches pour la prévention du retard d'union des fractures. *Thérapie moléculaire* 2013 (8), 1631-1638

⁶ Kanakaris et al, The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Blessure* 2007(38S)S77-S84.

⁷ Orthoworld. Le rapport annuel de l'industrie orthopédique pour l'année se terminant le 31 décembre 2017.

20 % des patients ; dans une analyse portant sur 853 patients américains, 12 % présentaient une non-union⁸. La population cible (patients à haut risque) est donc estimée à environ 750 000 personnes. La métalloprotéinase osseuse humaine recombinante 2 (rhBMP-2) a connu un grand succès aux États-Unis (Infuse® de Medtronic), mais elle a été confrontée à des problèmes de sécurité et n'est actuellement utilisée que dans les cas les plus graves.

Concours

La société développe des produits cellulaires utilisant des cellules osseuses allogéniques différenciées de manière optimale pour le traitement des fractures à retardement qui conservent les propriétés d'induction osseuse (ostéoinduction) des CSM dont elles sont dérivées. À sa connaissance, Bone Therapeutics est la seule société qui développe des produits combinant les propriétés ostéoinductives des CSM et les capacités de formation osseuse (ostéogéniques) des ostéoblastes, démontrant ainsi un potentiel de régénération beaucoup plus important. ALLOB, le produit de cellules osseuses allogéniques de Bone Therapeutics, fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase IIb pour le traitement des fractures difficiles à guérir, c'est-à-dire les fractures considérées comme présentant un risque de consolidation différée ou de non-reconsolidation. Les fractures avec retard de consolidation ou sans consolidation sont rarement traitées par les médecins, ce qui se reflète dans le nombre très limité d'essais cliniques en cours signalés sur *ClinicalTrials.gov* pour ces conditions.^{9,10} La société estime qu'elle peut jouer un rôle important sur ce marché, en tant qu'acteur précoce dans le domaine de l'évolution du paradigme du traitement des fractures à haut risque. Au lieu d'attendre (pour la confirmation d'un diagnostic de retard de consolidation ou de non-reconsolidation), les chirurgiens disposeront d'ALLOB comme option thérapeutique précoce et non invasive, offrant un temps de guérison réduit et permettant de réaliser des économies substantielles¹¹.

Les non-unions établies sont généralement traitées par autogreffe osseuse, prélevée sur la crête iléacique du patient, avec ou sans clouage intramédullaire, plaque et dispositifs de fixation externe. Outre le fait que ce traitement présente un taux de réussite d'environ 75-85% un an après l'intervention, il est toujours associé à des effets secondaires considérables, avec des complications telles que la nécessité d'une chirurgie invasive secondaire au niveau du site de prélèvement, des douleurs au niveau du site de prélèvement qui peuvent persister pendant plusieurs années, et une infection signalée chez 20% des patients (pour les procédures de prélèvement de la crête iliaque en particulier)¹².

Dans la phase précoce des fractures à retard de soudure, plusieurs techniques non invasives ont été développées pour stimuler une réponse biologique de guérison de la fracture, comme la stimulation par ultrasons (Exogen® de Bioventus). Dans les rares cas où les fractures à retard de consolidation sont traitées chirurgicalement, l'utilisation de matériel d'ostéosynthèse et de greffes osseuses est une pratique bien établie pour la réparation des fractures. Il existe de nombreux choix de matrices de greffe osseuse, allant de (i) l'autogreffe osseuse à (ii) la multitude d'allogreffes, principalement de l'os de cadavre, de la matrice osseuse déminéralisée (DBM) et de la matrice osseuse cellulaire (CBM) (de Nuvasive, Zimmer Biomet, Orthofix, Allosource, etc.), ou (iii) des substituts osseux synthétiques (de Stryker, Zimmer Biomet, Kuros Bioscience, DePuy Synthes, etc.) Outre les produits de comblement des vides osseux destinés aux chirurgies de greffe osseuse, certaines sociétés de dispositifs médicaux ont également mis au point des produits de comblement des vides osseux "injectables" pour les fractures non guéries des os non porteurs. Ces produits sont tous enregistrés en tant que dispositifs et non en tant que médicaments.

⁸ Antonova E, et al. Les fractures de la diaphyse tibiale : le fardeau coûteux des non-unions, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2013, 14, 42 ; Curtis E, et al, Epidemiology of Fractures in the United Kingdom 1988-2012 : Variation avec l'âge, le sexe, la géographie, l'ethnicité et le statut socio-économique, *Bone*. 2016 Jun ; 87 : 19-26 ; Hernandez RK, et al, Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database, *Acta Orthop*. 2012 Dec ; 83(6) : 653-660.

⁹ De www.clinicaltrials.gov, Indication " Union retardée de la fracture ", Statut " Pas encore en recrutement ", " En recrutement ", " Actif, sans recrutement " et récemment " Terminé ", consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2019.

¹⁰ De www.clinicaltrials.gov, Indication " Non-Union de fracture ", Statut " Pas encore en recrutement ", " En recrutement ", " Actif, sans recrutement " et récemment " Terminé ", dernière consultation le 25 octobre 2019.

¹¹ Heckman et al. L'économie du traitement des fractures du tibia. Le coût des unions retardées. *Bull Hosp Jt Dis*. 1997(56)63-72.

¹² 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.

Outre la greffe osseuse, Infuse®/InductOs® (le produit orthobiologique (*c'est-à-dire* la protéine) rhBMP-2 ; Medtronic) est, à la connaissance de la société, le seul traitement pharmaceutique approuvé en Europe et aux États-Unis dans une indication restreinte (traitement des fractures ouvertes aiguës de la diaphyse tibiale qui ont été stabilisées par un clou intramédullaire après traitement approprié de la plaie). Des études ont révélé des résultats insatisfaisants pour d'autres "orthobiologiques" dans la guérison des fractures (rhBMP-7 d'Olympus Biotech, rhPDGF de Wright Medical Group, PTH de Lilly et *Romsozumab* d'Amgen/UCB), les obligeant à retirer les produits du marché ou à interrompre leur développement clinique. Kuros Biosciences a terminé en 2011 un essai de phase IIb avec la vPTH (variante de l'hormone parathyroïdienne) en association avec une matrice pour le traitement des fractures récentes du tibia, mais depuis lors, aucune autre nouvelle n'a été annoncée.

La majorité des entreprises identifiées travaillent sur les fractures non consolidées. À la connaissance de la société, Bone Therapeutics est la seule société de thérapie cellulaire qui se concentre sur la fourniture d'une option thérapeutique précoce, allogénique (prête à l'emploi immédiatement) et peu invasive pour les fractures difficiles à guérir.

*Aperçu des entreprises de thérapie cellulaire actives dans le domaine des fractures non guéries et de la fusion vertébrale*¹³.

Produits commercialisés				
Entreprise	Indications	Type de produit	Voie d'administration	Chemin réglementaire*
Medtronic	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Fractures tibiales 	Orthobiologic (rhBMP-2) avec échafaudage	Injection locale	BLA
DePuy Synthes <i>(fourni par LifeNet Health)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale 	Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Nuvasive <i>(fourni par AlloSource)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale 	Allogreffe osseuse avec des cellules	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Stryker	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Trauma 	Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Zimmer Biomet	<ul style="list-style-type: none"> • Défauts musculo-squelettiques 	Allogreffe osseuse Aspiration de la moelle osseuse	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Orthofix <i>(fourni par MTF Biologics)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Reconstruction orthopédique 	Allogreffe osseuse avec des cellules	Chirurgie	Dispositif / Procédure
AlloSource	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Trauma 	Allogreffe osseuse Avec/sans cellules Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Smith et Nephew (Bioventus)	<ul style="list-style-type: none"> • Défauts osseux (y compris fractures récentes, unions retardées, non-unions) 	Appareil à ultra-sons à basse fréquence	Procédure	Procédure

¹³ Sites web des entreprises et clinicaltrials.gov.

Produits en développement					
Entreprise	Indications	Type de produit	Voie d'administration	Chemin réglementaire*	Phase de développement
Thérapeutique osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Fractures à retardement • Fusion vertébrale 	Cellules ostéoprogénitrices différenciées sur étagère	Injection locale	ATMP	Phase 2b
Kuros	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Fractures tibiales 	Orthobiologie (PTH) + échafaudage	Injection locale	BLA	Phase 2
Novadip	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion vertébrale • Autres défauts osseux 	MSC autologue, dérivée de l'adipose (structure 3D)	Chirurgie	ATMP	Phase 1/2 (Inscrit)
Epibone	Défauts osseux	MSC dérivés de l'adipose + échafaudage	Chirurgie	ATMP	Phase 1/2
Mésoblaste	Lombalgie chronique	MPC dérivé de la moelle osseuse + échafaudage	Injection locale	ATMP	Phase 3
Shanghai iCELL Biotechnology Co.	Fractures non consolidées	Cellules épithéliales amniotiques humaines (hAECs)	Injection locale	ATMP ?	Préclinique
DiscGenics	Maladie dégénérative du disque	cellules discogènes allogéniques (sur étagère), injectables	Injection locale	ATMP	Phase 1/2
EntaraBio	Fractures non consolidées	Orthobiologique (PTH)	Injection locale	BLA	Préclinique
Stryker (Olympus Biotech)	Fractures tibiales	Orthobiologie (BMP-7) + échafaudage	Injection locale	BLA	Discontinué aux États-Unis et dans l'UE depuis 2014
Biostar	Ostéonécrose	MSC autologue dérivée de l'adipose	Injection locale	ATMP	Clinique (statut non clair)

Les produits approuvés en tant que dispositifs/procédures ne sont pas tenus de démontrer leur efficacité selon les mêmes normes.

ALLOB présente de multiples avantages par rapport à ces produits. Il est composé de CSM qui ont été différenciées en cellules progénitrices osseuses, qui présentent donc des propriétés ostéoinductives (induisent la formation d'os) et ostéogéniques (forment elles-mêmes des os). Ceci est clairement avantageux par rapport à d'autres produits qui ne contiennent que des cellules indifférenciées qui ne démontrent que des propriétés ostéoinductives, ou qui ne laissent qu'un petit nombre de cellules dans le greffon osseux. En outre, ALLOB est disponible sur étagère et donc immédiatement, car aucune fabrication de cellules (autologues) du patient n'est nécessaire. Ainsi, le patient peut être traité à un stade précoce, là où il est le plus susceptible de bénéficier du traitement, et un plus grand nombre de cellules est disponible pour être utilisé, ce qui améliore encore l'efficacité d'ALLOB.

4.7.2 Fusion vertébrale

Description

La fusion vertébrale est considérée comme la chirurgie de référence pour traiter un large éventail de troubles dégénératifs de la colonne vertébrale, notamment la discopathie dégénérative, le spondylolisthésis, la scoliose et la sténose, afin de soulager la douleur et d'améliorer la fonction. La fusion vertébrale consiste à relier deux ou plusieurs vertèbres à l'aide d'une cage et d'un matériau de greffe, traditionnellement une greffe osseuse autologue ou des substituts osseux tels que les biocéramiques (phosphate β -tricalcique ou β -TCP) et l'os de cadavre - placés dans l'espace intervertébral - pour fusionner une partie instable de la colonne ou immobiliser un segment vertébral douloureux.

Bien que la chirurgie de fusion vertébrale soit une opération de routine, les complications telles que la non-union et l'incapacité à soulager les douleurs lombaires sont malheureusement encore fréquentes. L'une des complications les plus courantes rencontrées dans la chirurgie de fusion vertébrale est l'échec de la fusion (complet ou partiel), signalé dans environ 5 à 35 % des procédures, qui peut entraîner des douleurs débilitantes, des déformations et nécessite souvent une reprise chirurgicale ultérieure. Sa gestion est l'un des problèmes les plus difficiles dans ce domaine. Les procédures de sauvetage des fusions lombaires ratées 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 du handicap et l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, les reprises chirurgicales sont associées à des taux plus élevés de complications liées à la procédure, à des difficultés techniques et à des durées opératoires plus longues. En outre, les taux de réussite sont faibles et souvent peu fiables, tant pour la fusion que pour les résultats cliniques. En outre, l'autogreffe osseuse est une procédure très douloureuse, bien qu'efficace, que les chirurgiens souhaitent abandonner. Les produits orthobiologiques tels que Infuse®/InductOs® ont montré leur efficacité, mais aussi des problèmes de sécurité importants.

Taille du marché

Plus de 1,5 million de fusions vertébrales sont réalisées chaque année en Europe et aux États-Unis, la majorité d'entre elles étant destinées à traiter des discopathies dégénératives¹⁴. Les estimations de la société concernant la taille du marché sont basées sur des données de sortie d'hôpital et des rapports de marché. Sur la base de ces données, la société estime que chaque année 686 000 patients dans l'UE5¹⁵, aux États-Unis et au Japon subissent une fusion lombaire.

Ces dernières années, le marché de la fusion vertébrale aux États-Unis a connu une croissance considérable, passant de 260 000 procédures en 2002 ¹⁶ à 797 604 en 2019¹⁵. Selon un récent rapport de GlobalData, cette croissance est largement due à l'augmentation des indications pour lesquelles la chirurgie rachidienne peut être pratiquée ¹⁷. GlobalData a estimé que le marché continuera de croître, mais à un taux annuel plus faible de 3,5 à 4,5 %. D'une part, le vieillissement de la population et le mode de vie sédentaire entraînent une nouvelle augmentation du nombre de procédures, mais d'autre part, l'évolution des politiques de remboursement pourrait commencer à exercer une pression sur le marché.

Concours

Le marché de la fusion vertébrale (voir le tableau de la section précédente) est segmenté en deux classes de produits, à savoir (i) les dispositifs matériels (plaques, vis et cages) et (ii) les greffes osseuses. Ces deux catégories sont liées entre elles, car le matériel est nécessaire pour stabiliser les vertèbres et les greffons sont nécessaires pour favoriser la fusion. L'autogreffe osseuse est toujours perçue comme l'étalon-or des procédures de fusion vertébrale, malgré les problèmes de sécurité (en particulier la douleur au site donneur)¹⁸.

¹⁴ Fusion vertébrale - marché mondial 2015-2028, données mondiales, 2019.

¹⁵ France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni.

¹⁶ Perspectives du marché de la chirurgie de la colonne vertébrale en Amérique du Nord jusqu'en 2025. GlobalData, août 2018.

¹⁷ Fusion vertébrale - Analyse mondiale et prévisions du marché. GlobalData, Linda Tian, décembre 2016.

¹⁸ Myeroff C et Archdeacon M. Autogenous Bone Graft : Donor sites and Techniques. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2011 ; 93A (23) : 2227-36.

Comme un large éventail d'alternatives est désormais sur le marché, on observe un glissement progressif de l'autogreffe osseuse vers les substituts osseux. Cette catégorie de produits surpeuplée - avec plus de 200 produits différents disponibles pour les chirurgiens - est actuellement dominée par les principaux fabricants de dispositifs médicaux. Les substituts osseux disponibles sur le marché sont (i) les allogreffes (principalement d'os de cadavre), la matrice osseuse déminéralisée (DBM) et la matrice osseuse cellulaire (CBM) (de Zimmer Biomet, Orthofix, etc.) et (ii) les céramiques et autres matériaux de remplissage (de DePuy Synthes, Stryker, Zimmer Biomet, Kuros Bioscience, etc.). Le marché des substituts osseux se caractérise par des changements technologiques rapides, l'introduction fréquente de nouveaux produits et l'évolution des pratiques chirurgicales vers des procédures peu invasives. Les experts estiment que ce marché sera principalement stimulé par l'innovation et par le positionnement novateur des entreprises dans le cadre d'un vaste système thérapeutique. Dans un tel cadre thérapeutique, la combinaison synergique de dispositifs matériels, de substituts osseux et de chirurgies adaptées garantirait de meilleurs résultats thérapeutiques.

En revanche, le segment régénératif du marché de la fusion vertébrale n'a que peu ou pas de concurrence avec une seule thérapie orthobiologique approuvée disponible en Europe et aux États-Unis, Infuse®/InductOs® (le facteur de croissance recombinant rhBMP-2 de Medtronic). La couverture médiatique négative entourant l'Infuse® de Medtronic (ainsi que les enquêtes et les poursuites de la FDA et du Sénat américain, et la baisse des ventes) a ouvert le marché aux thérapies alternatives¹⁹. En ce qui concerne les produits orthobiologiques, le biomatériau vPTH (KUR-113) de Kuros est actuellement évalué dans le cadre d'un essai de phase IIa aux États-Unis pour la fusion vertébrale²⁰. Cependant, dans ce paysage changeant, la société pense que ses produits cellulaires allogéniques, utilisés comme thérapie complémentaire aux substituts osseux synthétiques dans les procédures de fusion standard, pourraient offrir une meilleure option de traitement et être rentables en permettant une fusion plus rapide et plus solide.

Plusieurs entreprises s'intéressent à la fusion vertébrale ou à d'autres applications vertébrales grâce à la thérapie cellulaire²¹:

Novadip Biosciences (BEL) a lancé un essai de phase I/II en 2017, qui devrait s'achever début 2021, en utilisant ses MSC autologues dérivées de l'adipose incorporées dans une DBM allogénique (produit candidat NVD-001) pour le traitement du spondylolisthésis lombaire dégénératif de bas grade par fusion intersomatique. Comme mentionné précédemment, Novadip concentre désormais son développement sur sa thérapie de seconde génération (NVD-003) pour la reconstruction osseuse de taille critique. Contrairement à Novadip Biosciences, l'ALLOB de la société est allogénique et disponible sur étagère, ce qui permet aux patients d'y avoir accès en premier lieu et à un plus grand nombre de cellules. Deuxièmement, ALLOB conserve les propriétés ostéoinductives des CSM, tout en étant capable de former de l'os lui-même (propriétés ostéogéniques), contrairement aux CSM non différenciées.

D'autres entreprises s'attaquent à la lombalgie chronique par le biais de la thérapie cellulaire²², comme Mesoblast (AUS) et son produit candidat Rexlemestrocél-L, actuellement en étude de phase III et dont la fin est prévue pour 2021, ou DiscGenics (USA) et son produit candidat IDCT, en étude de phase I/II aux États-Unis. Ces thérapies cellulaires sont développées pour traiter la discopathie dégénérative sous-jacente et pourraient devenir une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints de discopathie dégénérative avant de recourir à une intervention chirurgicale. Cependant, ces produits ne ciblent pas les autres troubles dégénératifs de la colonne vertébrale, tels que le spondylolisthésis, la scoliose et la sténose, qui nécessitent en fin de compte une fusion vertébrale. Ces produits ne sont pas développés pour promouvoir la fusion vertébrale.

Veillez vous reporter au tableau de la section précédente pour obtenir une liste complète des entreprises et des produits concurrents.

¹⁹ <http://www.drugwatch.com/infuse/> et "Medtronic must face revived U.S. lawsuit over Infuse" (Reuters, 28 déc. 2016).

²⁰ Communiqués de presse de Kuros Bioscience, datés du 3 septembre 2019.

²¹ De www.clinicaltrials.gov, Indication " Fusion vertébrale " + " Cellule ", Statut " Ne recrute pas encore ", " Recrute ", " Actif, ne recrute pas " et récemment " Terminé ", consulté pour la dernière fois le 28 octobre 2019.

²² De www.clinicaltrials.gov, Indication " Fusion vertébrale " ou " Dégénérescence discale lombaire symptomatique " + " Cellule ", Statut " Pas encore en recrutement ", " En recrutement ", " Actif, sans recrutement " et récemment " Terminé ", dernière consultation le 28 octobre 2019.

4.8 Arthrose du genou

Description et taille du marché

L'**arthrose**, également connue sous le nom de maladie dégénérative des articulations, est l'affection articulaire chronique la plus courante. Elle se caractérise par la dégradation progressive du cartilage protecteur des articulations, ce qui entraîne des douleurs articulaires, des gonflements, des raideurs et une limitation de l'amplitude des mouvements. Le genou est l'une des articulations les plus touchées par l'arthrose, avec environ 250 millions de cas dans le monde²³. Sur la base d'études analysant la prévalence de l'arthrose symptomatique du genou, la société estime qu'il y a environ 27 millions de patients souffrant de cette affection orthopédique courante aux États-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 ("**KOA**") devrait augmenter dans les années à venir en raison du vieillissement et de l'obésité croissants de la population. Selon un récent rapport de Global Data, la croissance annuelle est actuellement estimée à 5-6%²⁴. À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède pour l'arthrose et les traitements visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, à prévenir (de manière inadéquate) la progression de la maladie, à minimiser le handicap et à améliorer la qualité de vie. La plupart des médicaments prescrits aux patients atteints de KOA sont des analgésiques et des anti-inflammatoires topiques ou oraux. En fin de compte, les cas graves de KOA conduisent à des interventions chirurgicales très invasives telles que la révision ou le remplacement total du genou.

Les injections intra-articulaires sont les traitements les plus couramment utilisés pour les KOA modérés. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est utilisée pour soulager la douleur, mais l'effet du traitement ne dure que plusieurs semaines après une injection et pourrait être associé à des effets indésirables sur le cartilage (augmentation de la perte de volume du cartilage) chez les patients recevant un traitement prolongé. L'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique ("**HA**"), également connue sous le nom de viscosupplémentation, est également largement utilisée pour traiter les KOA symptomatiques, malgré les controverses autour de son efficacité potentielle. Les ventes mondiales de viscosuppléments ont été estimées à 2,1 milliards de dollars en 2016²⁵.

JTA-004 est développé sous la forme d'une injection intra-articulaire unique composée de 3 substances actives : du plasma humain supplémenté en HA et un agent analgésique. Une fois injecté dans la cavité articulaire, JTA-004 a pour but d'augmenter la viscosité du liquide synovial, ce qui entraîne une lubrification de l'articulation, un soutien mécanique et une protection du cartilage de l'articulation arthritique.

Concours

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de l'arthrose. Les traitements de l'arthrose visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, à prévenir la progression de la maladie, à minimiser le handicap et à améliorer la qualité de vie. La prise en charge de l'arthrose comprend des techniques et des principes variés, de nature non pharmacologique ou pharmacologique.

La plupart des traitements consistent en une combinaison des méthodes suivantes : éducation, perte de poids, exercice, protection des articulations, kinésithérapie et ergothérapie. Un grand nombre de médicaments sont également prescrits aux patients souffrant d'arthrose, généralement pour réduire l'inflammation, ce qui a pour effet de diminuer la douleur et la raideur. Ces médicaments comprennent le paracétamol 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 corticostéroïdes intra-articulaires (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. Le principal problème de

²³ Vos et al, *Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010*. Lancet 2012 ; 380:2163-96

²⁴ Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

²⁵ Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

sécurité avec les AINS est l'augmentation des problèmes gastro-intestinaux, notamment les ulcérations, les hémorragies et les perforations (Roth, 2011). Par rapport aux AINS traditionnels, les inhibiteurs de la COX-2 prétendent avoir un mode d'action plus sélectif, avec une réduction des complications gastro-intestinales. Cependant, un risque accru de complications cardiovasculaires a été attribué à divers AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (McGettigan et Henry, 2006). Les stéroïdes IA sont efficaces mais ont généralement une durée d'action assez courte (Godwin et Dawes, 2004).

Dans les cas graves, lorsque les thérapies ci-dessus cessent d'être bénéfiques ou de soulager la douleur, la chirurgie peut être envisagée en dernier recours pour gérer les symptômes de l'arthrose. Les interventions chirurgicales comprennent l'arthroplastie totale, le lavage et le débridement des articulations. Rien ne prouve que le lavage ou le débridement soit plus efficace pour soulager la douleur ou améliorer la fonction que le traitement non chirurgical (Moseley et al., 2002). L'arthroplastie a cependant démontré une réduction significative de la douleur du genou et une augmentation de la fonctionnalité chez des patients qui étaient gravement handicapés avant la chirurgie (Pendleton et al., 2000). Le descellement de la prothèse et l'infection sont parmi les complications qui peuvent survenir. De plus, ces procédures chirurgicales sont très invasives et nécessitent des mois de révalidation pour obtenir une récupération.

Bien qu'il existe plusieurs traitements non chirurgicaux disponibles pour le traitement de l'arthrose du genou, leur utilisation à long terme et leur sécurité n'ont pas été systématiquement surveillées. L'injection intra-articulaire d'AH a été utilisée dans le traitement des symptômes associés à l'arthrose du genou avec un profil de sécurité favorable (Pagnano et Westrich, 2005). Cette technique thérapeutique pour le traitement du KOA est basée sur l'importance physiologique de l'AH dans les articulations synoviales. Son objectif thérapeutique est de s'attaquer à la cause de la douleur en améliorant la mobilité de l'articulation et la protection du cartilage en remplaçant le liquide synovial ostéoarthritique à faible élasticité par des solutions à forte élasticité d'AH ou de ses dérivés.

Les traitements à base d'AH dominent les ventes dans l'espace KOA, avec des ventes de 1,3 milliard de dollars en 2016 sur les sept principaux marchés. Il existe plusieurs formulations différentes d'injection intra-articulaire d'AH avec des poids moléculaires très différents. On pense que cette différence de poids moléculaire ("MW") est importante en ce qui concerne le volume/la quantité et le nombre d'injections, le temps de résidence dans l'articulation et les effets biologiques (Huang et al., 2010).

Aujourd'hui, le marché américain est dominé par Sanofi, dont les produits (à savoir Synvisc® et Synvisc-One®) ont une part de marché estimée à environ 40-50%. Les autres acteurs du 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 a ses marques principales²⁶.

En Europe, les produits à base d'AH ne sont pas remboursés dans la plupart des grands pays (au Royaume-Uni, ils sont remboursés au niveau des hôpitaux locaux) en raison de leur efficacité et de leur bénéfice à long terme discutables. Les produits à base d'AH sont toutefois remboursés aux États-Unis.

Produits concurrents pour KOA :

Entreprise	Produit	Technologie	Indication	Statut	Essais
INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES					
Sanofi (FR)	Synvisc Synvisc One	HA Trois injections Une injection	Arthrose du genou	Marché (2009)	NCT04333160 - Ph III terminée en 2020 NCT00131352 - Ph III terminée en 2009 Chiffre d'affaires de 432,7 millions de dollars (2018)

²⁶ Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

Anika (US)	Cyngal (Dispositif médical)	HA (réticulé, HMW) + corticostéroïde	La douleur dans l'arthrose	Marché UE (2016) Canada	NCT01891396 - Ph III terminée en 2014 NCT02381652 - Ouvert Achevé en 2015 NCT03191903 - Ph III terminée en 2018
Flexion (US)	Zilretta (Médicament)	Corticostéroïde	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché USA (2017)	NCT02357459 - Ph III terminée en 2016 NCT03046446 - Ouvert Terminé 2016 31 oct. 2019 : Autorisation par la FDA de la demande d'autorisation de mise sur le marché du FX201, un candidat de thérapie génique pour le traitement de l'arthrose. Chiffre d'affaires ~20 millions de dollars (2018)
Ferring	Euflexxa (Dispositif médical)	HA	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché (2011)	NCT00423371 - Phase II/III Terminé en 2007
Fidia	Hymovis (Dispositif médical)	HA	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché (2015)	NCT01372475 - Phase III terminée en 2013
EN COURS DE DÉVELOPPEMENT POUR LA DOULEUR					
Centrexion (US)	CNTX-4975	Agonist trans-capsulaire TRPV1	Douleur dans l'arthrose du genou	Phase III (Procédure accélérée de la FDA)	NCT03429049 - Ph III NCT03660943 - Ouvert NCT03661996 - Régime de traitement différent
Mestex (CH)	Lopain (MTX-071)	Résiniferatoxine Agoniste de TRPV1	Douleur dans l'arthrose du genou	Phase IIb	NCT02566564
EN DÉVELOPPEMENT EN TANT QUE MÉDICAMENT MODIFIANT DE L'ARTHROSE (DMOAD)					
Samumed (US)	Lorecivint (SM04690)	Inhibiteur de la voie Wnt (inhibiteur de DYRK1A et CLK2)	Douleur DMOAD	Phase III	NCT03928184 - Ph III
Galápagos (BE)	GLPG1972	Inhibiteur d'ADAMTS-5	Douleur DMOAD	Phase II	NCT03595618 - Ph II - Terminé Les critères principaux n'ont pas été atteints
Unity Biotechnology (US)	UBX0101	Interaction des protéines MDM2/p53	Douleur DMOAD	Phase II	NCT04129944 - Phase II - Terminé Le critère principal n'a pas été atteint
Symic Bio (US)	SB-061	Médicament ciblant la matrice extracellulaire	Douleur DMOAD	Phase IIA	NCT03231280 - Phase IIA

HMW : High Molecular Weight (poids moléculaire élevé) ; DMOAD : Médicament modificateur de la maladie arthrosique

En raison de la différence entre les préparations d'AH (linéaires ou réticulées, à MW et/ou concentration variables), les critères d'évaluation, les méthodologies statistiques, les calendriers d'injection (1, 2, 3 ou 5 injections par cycle pour 1 à 3 cycles par an), la qualité et les techniques d'injection, entre autres causes, les résultats des essais cliniques sur l'injection intra-articulaire d'AH ont été contradictoires, ce qui a conduit à une vision critique de certaines associations médicales à l'égard de ce traitement symptomatique. Toutefois, au cours des dernières années, de multiples méta-analyses à grande échelle sur l'efficacité de l'injection intra-

articulaire d'AH 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), de l'UE (Henrotin et al. 2015 ; Bruyère et al., 2016 ; Cooper et al., 2016) et du Canada (Bhandari et al., 2017) ont examiné ces résultats et des résultats antérieurs afin de répondre aux controverses entourant l'AH. Les méta-analyses ayant démontré l'efficacité et la sécurité de l'injection intra-articulaire d'AH montrant que 60 à 70 % des patients étaient répondeurs, les groupes d'experts ont recommandé l'utilisation de l'AH comme option thérapeutique pour l'arthrose du genou précoce à modérée. Ces recommandations sont également soutenues par la large utilisation de l'injection intra-articulaire d'AH dans la pratique (qui représente un marché mondial de 2 milliards de dollars), ce qui montre que les patients en tirent un bénéfice réel.

Le JTA-004 a l'opportunité d'offrir une nouvelle option thérapeutique à la population de patients souffrant d'arthrose, actuellement mal desservie. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un DMOAD, il offrira un meilleur bénéfice à long terme que les traitements à base d'AH existants sur le marché, en apportant un meilleur soulagement des symptômes et en maintenant l'intégrité du cartilage plus longtemps, retardant ainsi la nécessité d'une intervention chirurgicale. Les données cliniques et non cliniques qui ont été recueillies jusqu'à présent (voir les sections suivantes) ont fortement étayé cette hypothèse.

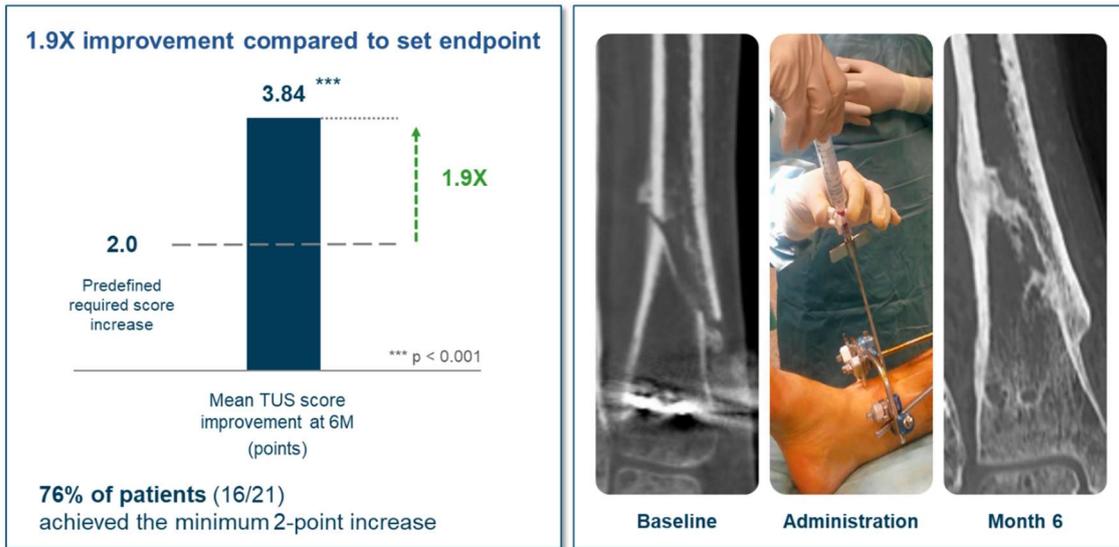
4.9 Résultats des études cliniques

4.9.1 Fractures avec retard de consolidation

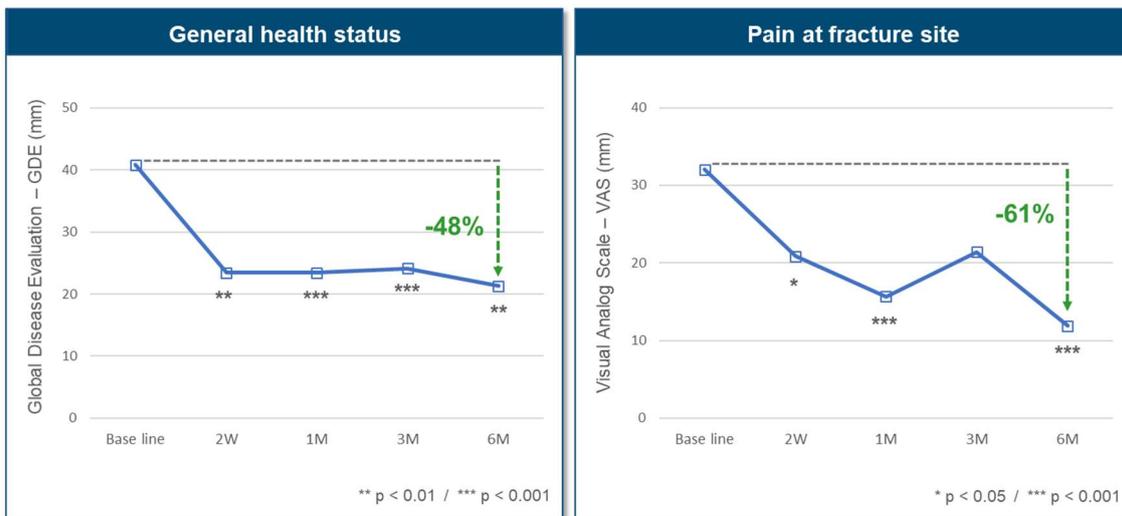
L'étude de phase I/IIa était un essai ouvert de six mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ALLOB dans le traitement des fractures à consolidation retardée des os longs. L'étude a porté sur 21 patients, chacun présentant une fracture qui n'avait pas réussi à se consolider après un minimum de trois et un maximum de sept mois. Chaque patient a reçu une seule administration percutanée d'ALLOB directement dans le site de la fracture et a effectué un suivi de six mois. La guérison de la fracture des patients traités par ALLOB a été évaluée à l'aide d'une évaluation radiologique (basée sur le CT-scan) et d'une évaluation clinique (par exemple, l'état de santé et la douleur).

Six mois après l'administration, 100 % des patients ont satisfait au critère d'évaluation principal, défini comme une augmentation d'au moins deux points du score radiologique Tomographic Union (TUS) ou une amélioration d'au moins 25 % du score clinique Global Disease Evaluation (GDE) par rapport au départ.

D'un point de vue radiologique, les patients ont amélioré en moyenne de 3,84 points le score TUS (statistiquement significatif), soit presque deux fois l'augmentation requise de deux points. Cette augmentation minimale de deux points a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %).



D'un point de vue clinique, l'état de santé des patients, tel que mesuré par le score GDE, s'est amélioré de manière statistiquement significative de 48 % en moyenne. L'amélioration minimale de 25 % a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %). La douleur au niveau du site de la fracture, un critère secondaire important, a été réduite de manière statistiquement significative de 61 % en moyenne.



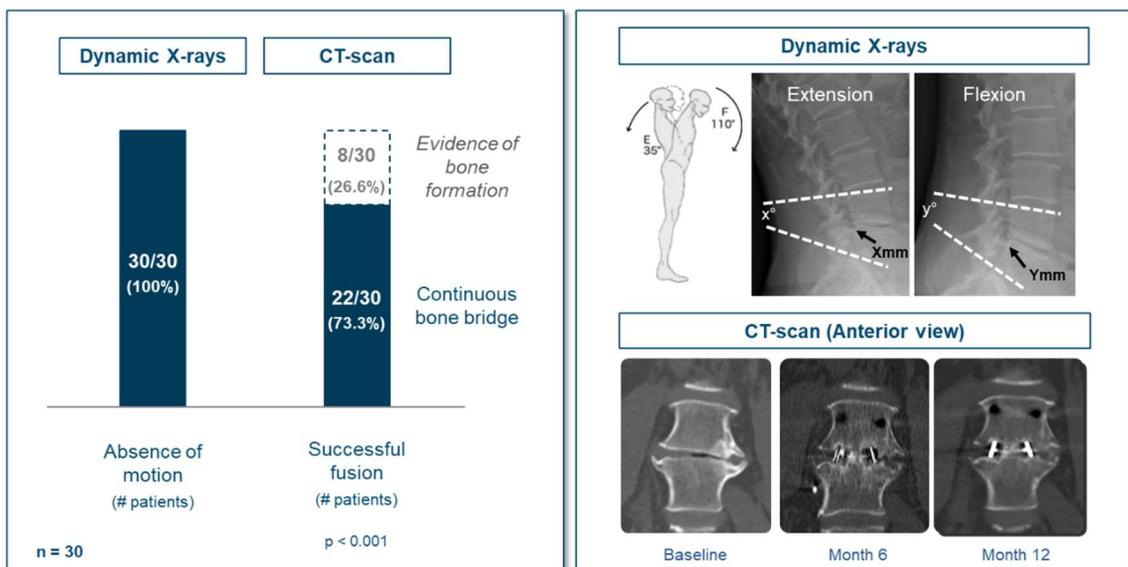
Dans l'ensemble, ALLOB s'est révélé bien toléré et le profil de sécurité était conforme à l'analyse intermédiaire rapportée le 20 septembre 2017. Comme décrit précédemment dans la littérature couvrant les études cliniques avec des cellules souches mésenchymateuses allogéniques ou leurs dérivés, il a été observé que les échantillons sanguins d'environ la moitié des patients contenaient des anticorps spécifiques du donneur, soit préexistants, soit développés après l'administration, sans conséquences cliniques.

ALLOB est actuellement évalué dans une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients présentant des fractures du tibia à haut risque. L'étude est en cours de recrutement des 178 patients prévus. Bone Therapeutics prévoit d'achever le recrutement au cours du premier semestre 2022 et de fournir les premiers résultats au cours du deuxième semestre 2022. Ces deux dates sont soumises à l'évolution de la pandémie de COVID-19.

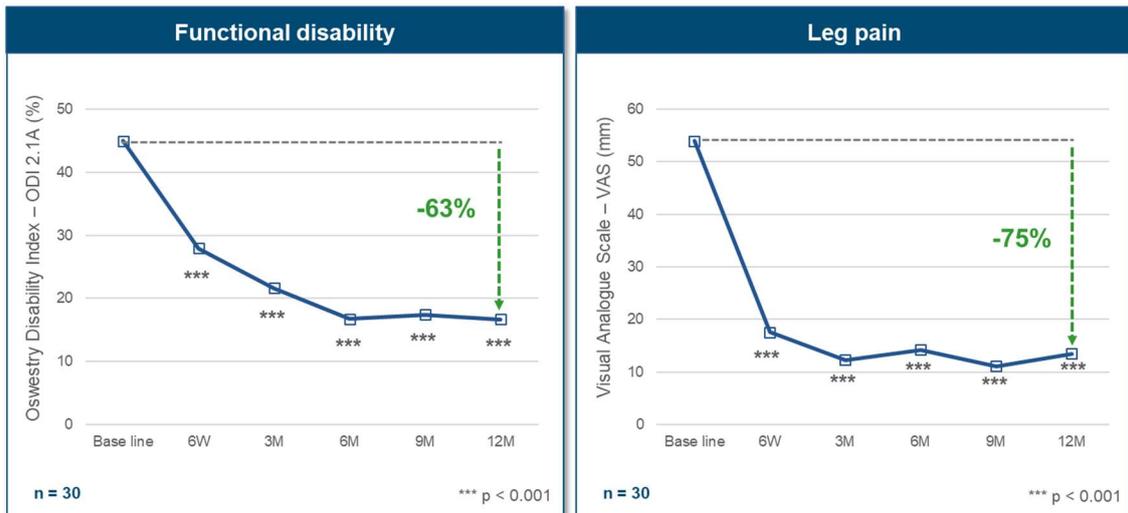
4.9.2 Fusion vertébrale lombaire

L'essai de phase IIa sur la fusion vertébrale lombaire a été conçu pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ajout d'ALLOB à la procédure standard de soins dans laquelle une cage intersomatique avec des granules de biocéramique est implantée pour réaliser la fusion des vertèbres lombaires. Les critères principaux de l'étude évalués à 12 mois comprenaient des évaluations radiologiques pour évaluer la fusion (ponts osseux continus) et des évaluations cliniques pour évaluer l'amélioration du handicap fonctionnel des patients. Les critères secondaires comprenaient l'évaluation de la mobilité intervertébrale (absence de mouvement au niveau lombaire traité), la réduction des douleurs du dos et des jambes, ainsi que la sécurité et la tolérance. L'étude a évalué 30 patients traités par ALLOB en combinaison avec la procédure standard de soins.

D'un point de vue radiologique, les données recueillies par tomodensitométrie sur une période de 12 mois ont montré une fusion réussie ($p < 0,001$) des vertèbres lombaires chez 22 des 30 patients (73,3 %), tandis que les 8 patients restants présentaient des signes de formation osseuse. Pour les 15 premiers patients qui avaient déjà atteint le point de suivi à 24 mois, 13 sur 15 (86,7 %) ont montré une fusion réussie. En outre, les données radiologiques recueillies à partir de radiographies dynamiques à 12 mois ont démontré que le traitement par ALLOB a entraîné l'immobilisation du segment intervertébral traité chez tous les patients.



D'un point de vue clinique, le traitement par ALLOB a entraîné une amélioration claire et statistiquement significative de l'incapacité fonctionnelle par rapport au niveau de référence avant traitement, avec une amélioration moyenne de 63,0 % ($p < 0,001$) de l'indice d'incapacité Oswestry. En outre, le traitement par ALLOB a entraîné une forte réduction des douleurs du dos et des jambes, respectivement de 67,0% et 75,0%.



Du point de vue de la sécurité, le traitement par ALLOB a été bien toléré par tous les patients. Comme décrit précédemment dans la littérature couvrant les études cliniques avec des cellules souches mésenchymateuses allogéniques ou leurs dérivés, il a été observé que les échantillons de sang de 65% des patients contenaient des anticorps spécifiques du donneur, soit préexistants, soit développés après l'administration, cependant aucune conséquence clinique n'a été observée.

Ces résultats solides montrent une amélioration (60,0 % à 73,3 %) par rapport à l'analyse intermédiaire à 12 mois rapportée en septembre 2017 pour la première cohorte de 15 patients.

En octobre 2020, Bone Therapeutics a annoncé des résultats de suivi positifs à 24 mois pour l'étude de phase IIa sur la fusion vertébrale lombaire. Les données radiologiques recueillies à partir de tomodensitométries à 24 mois ont montré une fusion réussie des vertèbres lombaires chez 27 des 30 patients (90 %). En outre, les 3 patients restants ont montré des signes radiologiques de formation osseuse. Le traitement par ALLOB a également entraîné une amélioration clinique claire et statistiquement significative de la fonction et une réduction de la douleur au cours de la période de suivi de 24 mois. L'incapacité fonctionnelle s'est améliorée entre le début du traitement et le 24e mois, avec un score moyen de 60 % ($p < 0,001$) sur l'indice d'incapacité d'Oswestry. Les douleurs du dos et des jambes ont été fortement réduites, respectivement de 57 à 62 % ($p < 0,001$) et de 68 à 70 % ($p < 0,001$) par rapport aux valeurs de base avant traitement. Le traitement par ALLOB a été généralement bien toléré par les patients, conformément aux résultats précédemment rapportés.

4.9.3 Arthrose du genou

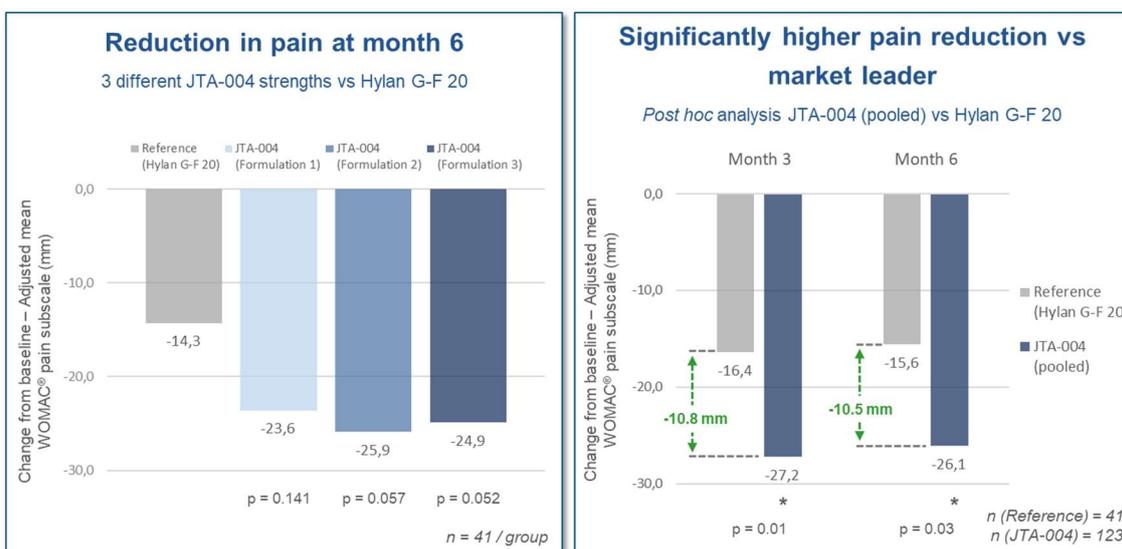
Bone Therapeutics développe le JTA-004, une solution protéique prête à l'emploi complétée par de l'acide hyaluronique et un agent analgésique, dans le but d'apporter aux patients un soulagement substantiel et à long terme de la douleur.

JTA-004 a été évalué dans le cadre d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée de phase IIb comprenant trois dosages de JTA-004 et un produit de référence, Hylan G-F 20 (Synvisc-One®), le leader du marché mondial de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité d'une injection intra-articulaire unique de JTA-004 par rapport au produit de référence chez les patients souffrant d'arthrose symptomatique du genou.

164 patients ont été répartis au hasard entre le groupe de référence et l'un des trois groupes JTA-004. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le changement moyen du score de la sous-échelle de la douleur WOMAC® VA 3.1 (compris entre 0 et 100 mm) entre le début de l'étude et 6 mois après le traitement.

L'injection intra-articulaire unique de JTA-004 a été généralement bien tolérée. A six mois, les patients des trois groupes JTA-004 ont montré une amélioration de la douleur par rapport au début de l'étude allant de 23,6 mm à 25,9 mm, tandis que les patients du groupe de référence n'ont montré qu'une amélioration de 14,3 mm²⁷. En raison de la grande variabilité du critère d'évaluation principal à six mois, les 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 concentrations de JTA-004 avaient une efficacité similaire. Par conséquent, une analyse exploratoire post hoc a ensuite été réalisée entre le groupe de référence et tous les patients traités par JTA-004 regroupés. L'analyse exploratoire a montré une amélioration de 26,1 mm pour le groupe JTA-004 groupé contre 15,6 mm²⁷ pour le groupe de référence au mois 6, démontrant une supériorité statistiquement significative du groupe JTA-004 groupé par rapport au leader du marché mondial de l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique. Une différence de 10 mm sur la sous-échelle de la douleur de l'indice WOMAC® est considérée comme une amélioration bénéfique pour le patient (Ehrich et al., 2000 ; Bellamy et al., 2005).



JTA-004 a ensuite été évalué dans le cadre d'une étude clinique de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle, contre placebo et active dans l'arthrose du genou symptomatique. Dans cette étude, le potentiel de JTA-004 à conduire à une réduction de l'intensité de la douleur du genou, et à améliorer la fonction physique du genou, la santé globale du sujet et le bien-être chez des sujets souffrant d'arthrose symptomatique du genou a été évalué et comparé à un placebo et/ou un comparateur actif 3 et 6 mois après une administration intra-articulaire unique de JTA-004 au genou. L'étude a été approuvée dans 7 pays et a inclus un total de 743 patients.

En août 2021, Bone Therapeutics a annoncé les premiers résultats de l'étude de phase III. Malgré le profil de sécurité favorable de JTA-004, l'étude n'a pas atteint ses principaux objectifs car aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la douleur n'a pu être observée entre les groupes de traitement, de placebo et de comparaison, tous les bras de traitement montrant une efficacité similaire. Une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif par rapport au placebo a été observée dans une analyse post-hoc dans un sous-ensemble de patients présentant des scores de douleur plus élevés à l'entrée.

²⁷ La différence dans l'amélioration moyenne du groupe de référence au sixième mois entre les deux analyses est une conséquence des ajustements statistiques pour la taille et la variation de l'échantillon dans l'analyse de covariance qui a été utilisée dans les deux études.

4.10 Cadre réglementaire

Dans chaque pays où elle mène ses recherches et a l'intention de commercialiser ses produits et produits candidats, la Société doit se conformer aux lois et règlements réglementaires (ci-après, collectivement les "**Règlements réglementaires**"), y compris les règlements établis par les agences réglementaires et par d'autres autorités réglementaires nationales ou supranationales (ci-après, collectivement les Autorités compétentes). Les autorités compétentes comprennent l'Agence européenne des médicaments ("**EMA**") dans l'Union européenne et les autorités nationales compétentes, ainsi que la Food and Drug Administration ("**FDA**") aux États-Unis. La société doit également se conformer aux normes industrielles incorporées par ces réglementations, qui régissent presque tous les aspects des activités de la société.

Les produits pharmaceutiques candidats de la société sont soumis à des exigences importantes qui régissent, entre autres, les tests, la fabrication, le contrôle de la qualité, la sécurité, l'efficacité, l'étiquetage, le stockage, la tenue des dossiers, l'autorisation de mise sur le marché, la publicité, la promotion, la tarification et le remboursement. Le processus de maintien de la conformité continue avec les exigences réglementaires exige la dépense de quantités substantielles de temps et d'argent.

4.10.1 Réglementation des médicaments

ALLOB

ALLOB est un médicament de thérapie innovante (ATMP - tel que défini dans le règlement 1394/2007) qui a été développé en conformité avec la législation européenne. ALLOB a été classé comme produit d'ingénierie tissulaire par l'EMA le 19 juillet 2011 sur la base du règlement 726/2004. Selon le règlement 1394/2007, on entend par " produit d'ingénierie tissulaire " un produit qui contient ou consiste en des cellules d'ingénierie (cellules ayant fait l'objet d'une manipulation substantielle ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que chez le donneur) ou des tissus, et qui est présenté comme ayant des propriétés pour, ou qui est utilisé chez, ou administré à des êtres humains en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain. Aux États-Unis, ALLOB est une thérapie cellulaire telle que définie dans le CFR - Code of Federal Regulations Title 21, part 1271 "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based products" et réglementée en tant que produit biologique en vertu de la section 351 du PHS Act (42 U.S.C. 262) et du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (la loi) et relèvera de la réglementation sur les demandes de licence biologique. Au Japon, ALLOB relèvera de la législation sur la médecine régénérative qui autorise une autorisation de mise sur le marché conditionnelle après des essais cliniques de phase II.

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour ALLOB (EMA : 2013 ; FDA : 2014) pour le traitement de l'ostéonécrose (non traumatique) (EMA : 2013 ; FDA : 2014) ainsi que pour le traitement de l'ostéogénèse imparfaite pour le produit ALLOB (EMA : 2015 ; USFDA : 2015). Lorsqu'elle obtient la désignation orpheline, la société bénéficie d'un certain nombre d'incitations, notamment l'assistance au protocole, un type de conseil scientifique spécifique aux médicaments orphelins désignés, et l'exclusivité du marché (10 ans en Europe et 7 ans aux États-Unis) une fois le médicament sur le marché. Des réductions de frais sont également disponibles en fonction du statut du sponsor et du type de service requis.

JTA-004

JTA-004 est un produit combiné qui se compose d'une solution protéique complétée par de l'acide hyaluronique (HA) et d'un agent analgésique. Le produit a été développé en conformité avec la législation européenne. La littérature scientifique publiée actuelle soutient que l'acide hyaluronique atteint son objectif principal de traitement de la douleur dans l'arthrose du genou par une action chimique dans le corps (référence faite à l'annonce de la FDA dans le registre fédéral en décembre 2018 (83 FR 64844). En outre, JTA-004 utilise un produit biologique (plasma humain) pour piéger les fibres d'HA. Par conséquent, JTA-004 est classé en Europe comme un médicament (tel que défini dans la directive 2001/83/CE modifiée, article 1) et aux États-Unis comme un médicament (tel que défini dans la section 201(g) du FD&C Act (21 USC 321(g)), contrairement à la plupart des produits contenant de l'acide hyaluronique qui sont enregistrés comme des dispositifs.

4.10.2 Réglementation des sites de production

Le contrôle, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (destinés à l'usage humain) et des produits manufacturés dérivés de tissus et cellules humains (destinés à l'usage humain) sont spécifiquement

réglementés (en Europe par la directive 2004/23/CE, qui exige par exemple l'octroi d'une licence aux établissements de tissus).

La société est enregistrée en tant qu'"établissement de tissus" (conformément à l'AR2 belge du 28 septembre 2009 et à la loi belge du 19 décembre 2008 transposant la directive 2004/23/CE).

Le site de²⁸ fabrication de la société a été inspecté par les autorités nationales compétentes belges (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Belgique) et est enregistré comme "établissement pharmaceutique" et accrédité comme installation "GMP" par les autorités compétentes belges (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé), comme l'exige la directive 2001/83/CE, 2009/120/CE et le règlement CE 1394/2007. L'autorisation de fabrication et de distribution intra-européenne des médicaments de recherche à usage humain ALLOB et JTA-004 a été accordée par l'autorité nationale compétente belge sous le numéro 1698 IMP.

Aperçu des autorisations de fabrication

Accord / licence	Autorité Compétente*	Date d'approbation
Autorisation de fabrication et autorisation de distribution intra-UE pour JTA & ALLOB	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis février 2011 mise à jour le 8 jan 2013. Dernière mise à jour (JTA-004) le janvier 2017 Révision du champ d'application pour couvrir l'emballage, le stockage, l'importation, la distribution et les activités de contrôle de qualité depuis mars 2021.
Accord GMP	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 23 janvier 2012 (ajout d'un site de production -Gosselies- le 19 décembre 2017). Autorisation pour JTA depuis le 29 septembre 2014 Portée revue pour couvrir l'emballage, le stockage, l'importation, la distribution et les activités de CQ depuis mars 2021 (après inspection sur site)
Banque de Tissus / Structure Intermédiaire (ALLOB)	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 1er mars 2013 Non impacté par l'accord avec Catalent
Établissement importateur de tissus	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 1er mars 2020 Non impacté par l'accord avec Catalent

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

4.10.3 Réglementation des études cliniques

Les voies de développement préclinique et clinique sont largement similaires en Europe (régie par la directive 2001/20) et aux États-Unis. Dans un premier temps, des études non cliniques sont menées pour évaluer le mode d'action et la sécurité par le biais d'études *in vitro* et *in vivo*. Une fois les études précliniques achevées avec succès, une demande d'autorisation d'essai clinique (CTA, dans l'UE) ou une demande d'autorisation de nouveau médicament de recherche (IND, aux États-Unis) doit être approuvée par les autorités compétentes pour pouvoir commencer. En plus de l'approbation de l'autorité compétente, les essais cliniques doivent recevoir l'approbation du comité d'éthique (dans l'UE) ou du comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board, "IRB") (aux États-Unis) pour chaque site de recherche (par exemple, un hôpital) où les essais

²⁸ En novembre 2020, la société a vendu son site de fabrication, mais a conservé la certification BPF pour couvrir les activités de conditionnement, de stockage, de distribution et de contrôle de la qualité.

cliniques sont menés. Les essais cliniques sont généralement menés en phases séquentielles, les phases I, II, III et IV. Les essais de phase IV sont menés en tant qu'études de pharmacovigilance post-commercialisation afin d'identifier et d'évaluer la causalité de tout effet à long terme pendant une longue période de traitement pour un plus grand nombre de patients. Ces phases peuvent être comprimées, se chevaucher ou être omises dans certaines circonstances.

Le rythme d'achèvement des essais cliniques de la société peut être retardé par de nombreux facteurs, notamment un recrutement de patients plus lent que prévu ou des événements indésirables survenant au cours des essais cliniques.

Les autorités compétentes sont conscientes des spécificités des produits candidats à base de cellules et accordent plus d'attention à leur caractérisation initiale et au développement de tests pour mesurer leur activité biologique. Pour les études cliniques avec des ATMP, les autorités compétentes disposent généralement de deux à six mois à compter de la date de réception de la demande de CTA pour soulever toute objection à l'essai proposé. L'USFDA doit fournir une détermination écrite 30 jours après que la FDA ait reçu la demande d'IND. Les autorités compétentes peuvent également exiger des données supplémentaires avant d'autoriser le début des études et pourraient demander l'interruption des études, par exemple en cas de problèmes de sécurité importants.

Pour la plupart de ses études, la société a demandé des conseils scientifiques nationaux et des conseils scientifiques de l'EMA avant de concevoir ses essais cliniques afin d'intégrer les exigences de l'EMA.

La société a reçu l'approbation des organismes de réglementation et des comités d'éthique de plusieurs pays européens pour ses essais cliniques concernant ALLOB et JTA-004.

ALLOB

Les études de phase I/IIa d'ALLOB ont été approuvées en Belgique et en Allemagne. L'étude ALLOB Phase IIb (ALLOB-TF2) a été approuvée en Belgique, République tchèque, Allemagne, France, Hongrie, Pologne et Espagne. L'étude est en phase de recrutement (premier patient traité en janvier 2021) et la fin du recrutement est prévue pour le premier semestre 2022. Les premiers résultats sont attendus pour le second semestre 2022.

JTA-004

L'étude de phase II/III de JTA-004 (JTA-KOA1) a été approuvée en Belgique et est finalisée. Une étude de phase III (JTA-KOA2) a été approuvée en Belgique, République tchèque, Danemark, Moldavie, Pologne, Royaume-Uni et Hong-Kong. Le recrutement s'est terminé en décembre 2020 (première visite du dernier patient) et les premiers résultats ont été publiés le 21 août 2021.

4.10.4 Approbation de la commercialisation

Bien qu'une terminologie différente soit utilisée, les exigences en matière de données, la conformité globale aux BPF, BPC et autres exigences réglementaires, ainsi que le processus d'évaluation et de prise de décision pour l'autorisation de mise sur le marché sont similaires dans l'UE et aux États-Unis. Dès la disponibilité des données initiales d'efficacité des essais cliniques de phase II *et des* données confirmatives/pivotaux des essais cliniques de phase III, la société peut soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché :

- ALLOB : à l'EMA dans l'UE (une demande d'autorisation de mise sur le marché ("**MAA**")) ou une demande de licence biologique ("**BLA**") à la FDA aux États-Unis.
- JTA-004 : aux autorités compétentes nationales ("AC") par le biais d'une procédure décentralisée ("DCP") dans l'UE (MAA) ou une demande de nouveau médicament ("NDA") à la FDA aux États-Unis.

Les autorités (FDA et/ou EMA et/ou CA) peuvent accorder l'approbation si la qualité, la sécurité *et* l'efficacité du produit médicamenteux/médicament sont prouvées, refuser l'approbation ou demander des études ou des données supplémentaires. Après une évaluation et une décision favorables, les produits peuvent être lancés commercialement sur le territoire concerné. Il n'y a aucune garantie que cette approbation sera obtenue ou

maintenue. Dans la pratique, le lancement effectif sur le marché est souvent conditionné à l'achèvement des négociations sur les prix et le remboursement avec les autorités compétentes impliquées dans les dépenses de santé et pharmaceutiques au niveau national ou régional.

Lorsqu'elles accordent une autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes peuvent imposer à la société l'obligation de réaliser des essais cliniques supplémentaires ou d'autres engagements post-autorisation, en plus des exigences obligatoires en matière de pharmacovigilance (appelées essais cliniques de phase IV) (Règlement 1394/2007). En outre, l'autorisation de mise sur le marché peut être soumise à des restrictions concernant les utilisations indiquées du produit. En outre, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le produit commercialisé, son fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continueront d'être soumis aux réglementations et à la surveillance des autorités compétentes. Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché comprennent des exigences selon lesquelles le fabricant du produit doit se conformer à la législation applicable, y compris les BPF, les mesures d'application connexes et les directives applicables qui impliquent, entre autres, des inspections continues des installations de fabrication et de stockage.

La société n'a pas encore reçu les autorisations de commercialisation.

4.10.5 *Fixation des prix et remboursement*

En Europe, la tarification et le remboursement des produits pharmaceutiques ne sont pas harmonisés et relèvent de la compétence exclusive des autorités nationales, à condition que les exigences de transparence de base définies au niveau européen soient respectées, comme le prévoit la directive européenne sur la transparence 89/105/CEE. Par conséquent, les mécanismes de remboursement par les assureurs de santé privés et publics varient d'un pays à l'autre. Dans les systèmes d'assurance maladie publics, le remboursement est déterminé par des directives établies par le législateur ou une autorité nationale compétente. En général, l'inclusion d'un produit dans les programmes de remboursement dépend de la preuve de l'efficacité du produit, du besoin médical et des avantages économiques du produit pour les patients et le système de santé en général. L'acceptation du remboursement s'accompagne de restrictions en matière de coût, d'utilisation et souvent de volume, qui varient elles aussi d'un pays à l'autre.

Le niveau de prix et de remboursement des produits de la société dépendra de la solidité de l'ensemble des données cliniques et, comme pour la plupart des nouvelles thérapies, des restrictions peuvent s'appliquer. Dans la plupart des pays, les autorités compétentes nationales veillent à ce que les prix des médicaments enregistrés vendus sur leur territoire ne soient pas excessifs. Pour ce faire, elles comparent généralement le prix national proposé aux prix des traitements existants et/ou aux prix pratiqués dans d'autres pays, en tenant également compte du type de traitement (préventif, curatif ou symptomatique), du degré d'innovation, de la percée thérapeutique, du volume des ventes, des prévisions de ventes, de la taille de la population cible et/ou de l'amélioration (y compris les économies de coûts) par rapport aux traitements comparables. Compte tenu du poids croissant des traitements médicaux sur les budgets de santé nationaux, le remboursement et la couverture d'assurance constituent un déterminant important de l'accessibilité des médicaments. Les différents régimes publics et privés, les restrictions des formulaires, les politiques de remboursement, les groupes de défense des patients et les exigences de partage des coûts peuvent jouer un rôle dans la détermination de l'accès aux produits commercialisés par le Groupe. Les autorités nationales compétentes peuvent également utiliser une série de politiques et d'autres initiatives destinées à influencer la consommation de produits pharmaceutiques. Pour répondre à ce qui précède, la Société intègre dans 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. Parallèlement aux demandes d'autorisation de mise sur le marché, la société engagera un dialogue avec les décideurs clés des différents payeurs afin d'identifier les préférences et les préoccupations propres à chaque type de payeur et d'obtenir des informations sur les facteurs de valeur perçus, les obstacles au remboursement et l'élasticité des prix de ses produits.

4.11 Accords matériels

La société a conclu les accords importants suivants :

4.11.1 *Accord de licence 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 concernant la famille de brevets ULB-028 qui est la propriété de l'ULB. Cet accord confère à la Société et à ses sociétés affiliées une licence exclusive et mondiale sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028 pour toutes les applications humaines et dans le domaine des applications squelettiques (os, articulations, toute application orthopédique) et dentaires pour les applications vétérinaires. L'ULB conserve le droit d'exploiter cette technologie à des fins de recherche et d'éducation uniquement. La Société peut accorder des sous-licences, l'identité de ce(s) sous-licencié(s) étant soumise à l'approbation préalable de l'ULB. En contrepartie des droits accordés à la Société, cette dernière doit effectuer des paiements à l'ULB à l'atteinte de certaines étapes de développement et de brevets. En outre, la Société doit payer à l'ULB des redevances basées sur les ventes nettes de la Société et sur les revenus reçus des sous-licenciés.

Le droit de redevance sur les ventes nettes et les revenus reçus des sous-licenciés existe tant que des revendications valides existent. Les redevances sont de 2% tant que ladite amélioration du licencié (c'est-à-dire le produit ALLOB), si elle n'était pas licenciée, violerait une revendication valide du brevet ULB-028 dans ce territoire donné et de 1% au lieu de 2% dans les territoires où aucune revendication valide du brevet ULB-028 ne couvre l'amélioration du licencié (c'est-à-dire le produit ALLOB) si une revendication valide couvre ladite amélioration du licencié dans le territoire où le produit est fabriqué. Sinon, s'il n'y a pas de revendication de brevet valide là où le produit ALLOB est distribué et fabriqué, il n'y a pas de redevance.

La redevance doit cesser à la date d'expiration du brevet.

Ce contrat de licence expirera à la date d'expiration des derniers brevets de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation, selon la dernière éventualité. L'une ou l'autre partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) viole ses termes et ne prend pas ou n'a pas pris des mesures raisonnables pour remédier à la violation dans les 60 jours suivant la réception d'une notification écrite à cet effet, (ii) est déclarée en faillite, fait l'objet d'une procédure relative à sa liquidation ou à son insolvabilité, voit ses actifs placés entre les mains d'un administrateur judiciaire ou fait des aménagements au profit des créanciers ou (iii) cesse ses activités. La Société aura le droit, mais n'aura aucune obligation, de résilier le contrat, moyennant un préavis écrit de six mois à l'ULB. Si la société (i) commet un acte de malhonnêteté ou de fraude à l'égard de l'ULB ou de la technologie de thérapie cellulaire osseuse ou (ii) conteste (ou aide des tiers à contester) la propriété de l'ULB ou la validité du brevet ULB-028, 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 un quelconque délai de préavis.

4.11.2 *Accord de licence entre Glob-Co et la Société concernant les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 (familles de brevets JTA).*

Les accords précédents entre la Société et Enrico Bastianelli concernant les BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 (datés de 2007, 2014 et 2016) ont été remplacés en 2020 par un accord entre la Société et Glob-Co SRL. Glob-Co SRL est détenue à plus de 25% par Enrico Bastianelli et son siège social est à Jumet, en Belgique.

En 2020, la Société a conclu un accord de licence avec Glob-Co SRL concernant les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011 et tout autre brevet futur lié à la technologie JTA. Cet accord confère à la société une licence exclusive, mondiale et pouvant faire l'objet de sous-licences sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-001 pour toutes les indications

humaines. Cet accord fournit également à Glob-Co SRL une licence exclusive, mondiale et pouvant faire l'objet d'une sous-licence sur la même technologie pour toutes les applications vétérinaires.

En contrepartie des droits accordés à la Société, celle-ci verse à Glob-Co SRL une redevance annuelle de 48.000 EUR jusqu'à la première commercialisation d'un produit issu de la technologie JTA.

Les redevances convenues sur les ventes nettes du produit de la technologie JTA sont de 6 %, jusqu'au paiement de 300 000 EUR, puis de 3 %. Les redevances pour les revenus indirects (c'est-à-dire les revenus des sous-licences) sont de 8,75 %.

La société reconnaît qu'elle doit s'acquitter avec diligence de ses obligations et objectifs en matière de recherche et de développement et qu'elle doit faire de son mieux pour promouvoir, commercialiser et distribuer la technologie susmentionnée. En cas de manquement à cette obligation, Glob-Co SRL peut résilier l'accord. Dans le cas où l'exploitation de la technologie par la Société serait retardée d'une période de 15 mois par rapport aux objectifs, sauf en cas de *force majeure*, Glob-Co SRL peut également résilier le contrat de licence.

L'accord de licence expirera à la date d'expiration des brevets de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation. L'une ou l'autre partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) viole ses conditions et ne prend pas ou n'a pas pris de mesures raisonnables pour remédier à la violation dans les 60 jours suivant la réception d'une notification écrite à cet effet, (ii) est déclarée en faillite, voit ses actifs placés entre les mains d'un administrateur judiciaire ou fait des aménagements au profit des créanciers ou (iii) cesse ses activités. Si le développement de la technologie n'est pas suffisamment soutenu par des subventions publiques de recherche, la société a également le droit de résilier l'accord.

4.11.3 *Accord de sous-licence entre Enrico Bastianelli SPRL et la Société concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013, BONE-017, BONE-018 et BONE-019 ALLOB.*

Le précédent accord entre la Société et Enrico Bastianelli concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-017 ALLOB (daté de 2016) a été remplacé en 2020 par un accord entre la Société et Glob-Co SRL. Glob-Co SRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli et son siège social est situé à Jumet, en Belgique.

En vertu de cet accord, Glob-Co se voit accorder une licence exclusive, libre de redevance, sous-licenciable et mondiale sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013, BONE-017, BONE-018 et BONE-019 ALLOB (droits de brevet, données et savoir-faire liés auxdits droits de brevet) pour des applications vétérinaires.

Bone versera en outre à Glob-Co une redevance de 1% des revenus nets de toute exploitation commerciale ou licence de tout produit ou programme de la technologie ALLOB utilisé pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

4.12 Partenariats

La société mène plusieurs partenariats en matière de licences de produits, de fabrication, de développement de processus et de recherche. Ces transactions repositionnent Bone Therapeutics autour de son objectif de développement de produits et de plateformes.

	LICENSING	MANUFACTURING	PROCESS DEVELOPMENT	RESEARCH
Partner	 PREGENE			
Deal	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusive license to ALLOB and related IP and knowhow • China, Hong Kong, Macau, Taiwan, Singapore, Thailand, South Korea 	<ul style="list-style-type: none"> • Catalent acquired Bone Therapeutics' cell therapy manufacturing facilities • Catalent will manufacture and supply ALLOB 	<ul style="list-style-type: none"> • Collaboration focusing on product and process development for Bone Therapeutics' cell therapy products as they advance towards patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Research Collaboration for the development of patient-specific scaffolds for use in combination with ALLOB
Financials	<ul style="list-style-type: none"> • €55 million in total upfront and milestone payments plus tiered double-digit royalties on net sales 	<ul style="list-style-type: none"> • €12 million in total payments to Bone Therapeutics 		<ul style="list-style-type: none"> • €3 million in total grant funding from BioWin, the health cluster of the Wallonia Region (Belgium)
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Link Health and Pregene will conduct and finance development in Asia 	<ul style="list-style-type: none"> • Catalent is a leading global CDMO for drugs, biologics, gene therapies, and consumer health products 	<ul style="list-style-type: none"> • Potential for Bone Therapeutics to broaden its therapeutic targets and explore new mechanisms of action with potential gene modifications for its therapeutic portfolio 	<ul style="list-style-type: none"> • The new biocompatible scaffolds will be modelled with state-of-the-art software and 3D printed

a) Accord de licence avec Link Health et Pregene

En octobre 2020, Bone Therapeutics, Link Health et Pregene ont signé un accord de licence exclusif pour la fabrication, le développement clinique et la commercialisation de la plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique sur étagère ALLOB de Bone Therapeutics en Chine (y compris Hong Kong et Macao), à Taiwan, à Singapour, en Corée du Sud et en Thaïlande.

En vertu de l'accord, Bone Therapeutics peut recevoir jusqu'à 55 millions d'euros en paiements d'étapes de développement, réglementaires et commerciaux. Bone Therapeutics est également en droit de recevoir des redevances à deux chiffres sur les ventes annuelles nettes d'ALLOB. Bone Therapeutics conserve les droits de développement et de commercialisation d'ALLOB dans toutes les autres zones géographiques en dehors de celles couvertes par cet accord. Jusqu'à la date du Document, la Société a déjà reçu 1 million d'euros comme paiement initial.

b) Collaboration de fabrication avec Catalent

En octobre 2020, Bone Therapeutics a signé des accords d'achat d'actions et d'approvisionnement avec Catalent Pharma Solutions, Inc, le principal fournisseur mondial de technologies d'administration avancées, de développement et de solutions de fabrication pour les médicaments, les produits biologiques, les thérapies cellulaires et génétiques, et les produits de santé grand public. Les accords rationalisent et économisent les opérations de fabrication d'ALLOB, le produit de thérapie cellulaire allogénique de Bone Therapeutics.

Selon les termes de la transaction, Catalent acquiert la filiale de fabrication de thérapies cellulaires de Bone Therapeutics, SCTS, pour un produit brut de 12 millions d'euros. Après la conclusion de la transaction, l'infrastructure de fabrication et les équipes d'exploitation de SCTS font partie de la division Thérapie cellulaire et génique de Catalent.

Simultanément, Bone Therapeutics et Catalent ont conclu des accords d'approvisionnement associés. Cela permet à Bone Therapeutics d'accéder au réseau mondial d'installations de fabrication clinique et commerciale de Catalent, et garantit une optimisation continue, une durabilité et une portée mondiale pour la production d'ALLOB à mesure que le produit progresse dans son développement clinique et sa commercialisation anticipée.

c) Développement de processus de thérapie cellulaire avec Rigenerand

En janvier 2021, Bone Therapeutics et Rigenerand SRL, la société de biotechnologie qui développe et fabrique des médicaments pour des applications de thérapie cellulaire, principalement pour la médecine régénérative et l'oncologie, ont signé un premier accord pour un partenariat de développement de processus.

L'étendue des collaborations entre Bone Therapeutics et Rigenerand vise à se concentrer sur différents aspects du développement de produits et de processus pour le portefeuille thérapeutique en expansion de Bone Therapeutics. Rigenerand contribuera à améliorer les processus impliqués dans le développement et la fabrication des produits de thérapie cellulaire différenciée allogénique à base de CSM de Bone Therapeutics, au fur et à mesure de leur progression vers les patients. La première collaboration entre les deux organisations se concentrera initialement sur les cellules osseuses professionnelles augmentées - des cellules différenciées et programmées pour une tâche spécifique. Bone Therapeutics a également la possibilité d'élargir ses cibles thérapeutiques et d'explorer de nouveaux mécanismes d'action avec des modifications génétiques potentielles pour son portefeuille thérapeutique.

d) Consortium de recherche BioWin, Bonerec

En novembre 2020, Bone Therapeutics a rejoint une collaboration de recherche avec des partenaires industriels et universitaires experts, Cerhum, 3D-Side, mSKIL et l'IREC, afin de développer des implants biorésorbables biologiquement actifs, adaptés aux patients, imprimés en 3D et enrichis des cellules de formation osseuse allogéniques de Bone Therapeutics, ALLOB. Le consortium, baptisé Bonerec, a été créé dans le cadre des "pôles de compétitivité" de l'Association wallonne de la santé, BioWin, et a reçu un financement non dilutif de 3 millions d'euros du gouvernement wallon.

Cette collaboration de 28 mois vise à développer des implants osseux d'ingénierie tissulaire personnalisés et biologiquement actifs qui pourraient remplacer les greffes osseuses prélevées sur les propres os des patients (autogreffes). En combinant l'échafaudage sur mesure avec les cellules osseuses différenciées de Bone Therapeutics, ALLOB, le produit d'ingénierie tissulaire amélioré devrait présenter une forte activité de formation osseuse et stimuler la régénération osseuse. L'objectif de l'implant enrichi en cellules qui en résulte est de constituer une alternative sûre et structurellement supérieure aux autogreffes osseuses.

4.13 Collaborations

4.13.1 Collaborations industrielles

La Société a conclu des collaborations industrielles avec CER Groupe (Belgique), pour étudier la réponse immunitaire de xélogreffes de cellules humaines dans un modèle hétérologue non animal, pour étudier l'effet du produit ALLOB sur l'ostéomyélite et pour étudier l'efficacité et la biodistribution de produits allogéniques dans un modèle de SDRA. Les deux premiers projets sont des projets CWALity²⁹ fondés par la Région, tandis que le troisième projet est un projet de "support technique" fondé par la Région. Le premier projet (XENOMOD) s'est terminé en avril 2017, le deuxième projet (ALLGEL) s'est terminé en mai 2019, et le troisième projet (2020131) est toujours en cours. CER Groupe est la fusion de différentes associations à but non lucratif, a forgé une solide expertise dans le domaine de la recherche biomédicale, et est actuellement reconnu par la Région comme Centre de recherche labellisé.

4.13.2 Collaborations académiques / cliniques

4.13.2.1 Collaboration avec l'Université libre de Bruxelles

La société a une collaboration fondamentale en matière d'enseignement, de recherche et de licence avec l'Université libre de Bruxelles et l'hôpital universitaire Erasme (Bruxelles). L'Université libre de Bruxelles, propriétaire de la famille de brevets ULB-028 intitulée "Différenciation ostéogénique des cellules souches de

²⁹ CWALity, Collaboration in Wallonia ability, une plateforme de la Région pour promouvoir la collaboration entre les PME et les organismes de recherche locaux.

la moelle osseuse et des cellules et populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques" (voir section 4.11.1 "Accord de licence entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et la Société concernant la famille de brevets ULB-028 ") concernant la thérapie cellulaire, a accordé à la Société une licence mondiale et exclusive pour utiliser, modifier, effectuer des recherches, développer, fabriquer et commercialiser le produit sous licence pour toutes les applications humaines et dans le domaine des applications squelettiques (os, articulations, toute application orthopédique) et dentaires pour les indications vétérinaires.

4.13.2.2 Collaboration avec le CHU de Liège (Sart-Tilman)

Selon la loi belge, lorsque du matériel biologique humain est utilisé pour la fabrication de médicaments allogéniques de thérapie innovante, la réception et le traitement du matériel biologique humain et sa distribution à un établissement pharmaceutique peuvent se faire par l'intermédiaire d'un établissement de tissus agréé "Structure Intermédiaire" si ce dernier a un accord avec une Banque de Tissus agréée qui reste responsable du don, des tests, de l'approvisionnement et de la libération du matériel biologique humain. La Société travaille en collaboration avec la LTCG, la Banque de Tissus agréée du CHU de Liège Sart-Tilman.

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

La société coopère pour plusieurs de ses projets de recherche avec le Centre de Microscopie et d'Imagerie Moléculaire (CMMI) qui a été créé dans le cadre d'une joint venture entre l'Université de Mons et l'Université libre de Bruxelles. Le CMMI a créé une expertise approfondie en matière d'imagerie et de marquage cellulaire qui donne à la société l'accès à des informations essentielles pour la caractérisation préclinique et la validation des produits et permet une meilleure évaluation de la sécurité et de l'efficacité des produits cliniques en développement. Actuellement, un projet, financé par la Région, est en cours en coopération avec le CMMI : le projet "BIOPOTAN" étudie la biodistribution à court et moyen terme et l'évaluation fonctionnelle de cellules ostéoblastiques humaines dans un modèle murin de fracture à union retardée.

4.14 Accords de financement

La Société a conclu un certain nombre 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). En outre, la Société a obtenu un certain nombre de facilités de crédit par le biais de bureaux d'investissement régionaux (considérés comme des parties liées) tels que Novallia SA et Sofipôle SA.

Bone Therapeutics SA a mis en place les accords de financement suivants :

- Dans le cadre du Fonds Européen de Développement Régional 2007-2013 (FEDER/FEDER), la Société s'est vue octroyer, à travers un processus de sélection organisé par la Région par l'intermédiaire de Novallia SA, un prêt subordonné à long terme d'un montant de 500.000 € pour une période de 10 ans (avec un moratoire de 2 ans en ce qui concerne les remboursements de capital). Le prêt a servi à financer le développement du PREOB pour le traitement des fractures non consolidées. Le prêt porte un taux d'intérêt basé sur le marché et à partir de la troisième année, des versements trimestriels fixes sont dus pour le remboursement du capital. Il n'y a pas de garanties fournies par la société en ce qui concerne ce contrat de prêt. Le prêt a été accordé le 25 mai 2012, le prêt a été reçu le 21 juin 2016 et le remboursement final est prévu le 30 juin 2022. Le solde restant à payer au 30 juin 2021 s'élève à 0,06 million d'euros.
- Dans le cadre du Fonds européen de développement régional 2007-2013 (FEDER/FEDER), la Société s'est vue accorder, par le biais d'un processus de sélection organisé par la Région via Novallia SA, un prêt subordonné à long terme d'un montant de 300 000 € pour une période de 7 ans (avec un moratoire d'un an en ce qui concerne les remboursements de capital). Le prêt a servi à financer une étude de phase IIA, multicentrique et ouverte, sur la sécurité et l'efficacité de l'implantation de cellules allogènes de formation osseuse (ALLOB) dans des fractures multiples non infectées de type " delayed-union " (DU). Le prêt porte un taux d'intérêt basé sur le marché et, à partir de la deuxième année, des versements trimestriels fixes sont dus pour rembourser le capital. Il n'y a pas de titres fournis par la Société dans le cadre de ce contrat

de prêt. Le prêt a été accordé le 2 mai 2016, reçu le 11 mai 2016 et le remboursement final est prévu le 30 juin 2023. Le solde restant à payer au 30 juin 2021 s'élève à 0,10 million d'euros.

- En juin 2019, la Société a obtenu des obligations subordonnées non dilutives pour un montant de 3,5 millions d'euros. Les obligations subordonnées non dilutives ont été émises sous forme nominative, remboursables à 100% de leur montant principal avec une maturité de 48 mois et un coupon de 8% par an. Le coupon sera payable annuellement.
- En mai 2020, la société a obtenu des obligations subordonnées non dilutives (1 600 obligations) pour un montant de 4,0 millions d'euros avec option de conversion. Cela permet aux investisseurs obligataires de Bone Therapeutics d'être remboursés en actions de la société, avec un prix de conversion de 7,0 euros par action. Les obligations convertibles non garanties seront émises sous forme nominative, remboursables à 100% de leur montant principal, avec une échéance de 38 mois et un coupon de 8% par an. Le coupon sera payable annuellement. Le prix de conversion de 7,0 euros par action atténue la dilution des actionnaires existants dans le cas où les obligations seraient remboursées en actions ordinaires de Bone Therapeutics. La Société a renégocié 800 obligations convertibles émises le 7 mai 2020 (pour un montant de 2 millions EUR) à Patronale Life en un prêt soumis aux mêmes conditions de remboursement que l'accord avec la BEI, avec l'émission de 200 000 bons de souscription supplémentaires approuvés par l'assemblée générale extraordinaire.
- En mai 2020, la société a obtenu 4,75 millions de prêts-relais fournis par des banques commerciales (ING Belgique SA/NV, BNP Paribas Fortis SA/NV et Belfius Banque SA) et Sambrinvest. Les prêts-relais ont été entièrement remboursés dans le courant de l'année 2021.
- En juillet 2021, la société a conclu un accord de prêt d'un montant maximum de 16,0 millions d'euros avec la Banque européenne d'investissement (BEI). Le financement sous forme de prêt de la BEI sera décaissé en deux tranches de 8,0 millions d'euros chacune, sous réserve des conditions suspensives. Suite à l'approbation de l'émission des bons de souscription associés par les assemblées générales de Bone Therapeutics à la fin du mois d'août 2021, Bone Therapeutics a reçu un paiement de la BEI pour la première tranche de 8,0 millions d'euros et la BEI a reçu 800 000 bons de souscription approuvés par l'assemblée générale extraordinaire.

4.15 Aides et subventions



Depuis sa constitution jusqu'au 30 juin 2021, la Société a obtenu un soutien financier non dilutif de la Région et de la Commission européenne pour un montant total de 35,81 millions d'euros. Ce soutien financier a été accordé sous la forme d'avances de trésorerie récupérables (" AR ") pour un montant de 30,66 millions d'euros, dont 28,99 millions d'euros ont été versés à la Société au 30 juin 2021, et sous la forme de subventions (non remboursables) pour un montant de 5,15 millions d'euros, dont 4,48 millions d'euros ont été versés à la Société au 30 juin 2021. La Société a l'intention de continuer à demander des AR et des subventions pour financer ses programmes de développement et de recherche.

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

4.15.1.1 Avances de trésorerie récupérables ("avances récupérables »)

Les RCA sont destinés à soutenir des programmes de recherche et de développement spécifiques. Après l'approbation/subvention, les contrats RCA se composent de trois étapes, à savoir la " phase de recherche ", la " phase de décision " et la " phase d'exploitation ". Pendant la phase de recherche, la Société reçoit des fonds de la Région sur la base de déclarations de dépenses. A l'issue de la phase de recherche, la Société doit décider dans un délai de six mois d'exploiter ou non les résultats du programme de recherche (phase de décision). La phase d'exploitation a une durée de 25 ans dans presque tous les cas. Dans le cas où l'Entreprise décide d'exploiter les résultats dans le cadre d'un CR, le CR correspondant devient remboursable. Les remboursements des CR à la Région se composent de deux éléments, à savoir des remboursements dépendant du chiffre d'affaires (un pourcentage du chiffre d'affaires) et des remboursements indépendants du chiffre d'affaires (un montant forfaitaire annuel indépendant du chiffre d'affaires de la Société).

La Société est propriétaire des résultats de la recherche subventionnée. Sous réserve de certaines exceptions, la société ne peut accorder à des tiers, par voie de licence ou autre, aucun droit d'utilisation des résultats de la recherche subventionnée sans l'accord préalable de la Région. Un accord préalable similaire de la Région est nécessaire en cas de cession par la société d'un droit de propriété intellectuelle issu de la recherche subventionnée ou de cession ou de licence d'un prototype ou d'une installation. L'obtention d'un tel accord de la Région pourrait donner lieu à une révision des conditions financières applicables.

Les **contrats accordés** contiennent les conditions spécifiques suivantes :

- Le financement de la Région couvre **45%** des coûts budgétés (contrats 7539, 7646, 7720, 7763, 7813, 7845, 7852 et 1510583), **55%** des coûts budgétés (contrats 7280, 7405, 7406, 7433 et 7620), **60%** des coûts budgétés (contrats 6064, 6187, 6700, 6446, 6337, 6539, 6804, 6805, 6834, 6855, 7029, 7028, 7187, 7217 et 7253), couvert **70%** des coûts budgétés (contrats 5369 et 5827) **ou** couvert **75%** des coûts budgétés du projet en cas de collaboration avec une entreprise établie dans la région (contrats 5993, 6081 et 7186) ;
- Certaines activités doivent être réalisées au sein de l'Union européenne ;
- Les remboursements indépendants du chiffre d'affaires représentent au total 30 % du montant principal ;
- La phase d'exploitation a une durée de **25 ans** (sauf 15 ans pour le contrat 7720) ;
- Les remboursements en fonction du chiffre d'affaires sont détaillés dans le tableau ci-dessous et dépendent du résultat réel du projet par rapport au résultat prévu au moment de l'octroi de la CR (inférieur ou supérieur aux prévisions) ;
- Les intérêts (au taux Euribor 1 an ou au taux IBOR 1 an s'il est plus élevé et tel qu'applicable le premier jour du mois au cours duquel la décision d'accorder le CR concerné a été prise + 100 points de base) courent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation ;
- Les remboursements indépendants du chiffre d'affaires et les remboursements dépendants du chiffre d'affaires sont, au total (y compris les intérêts courus), plafonnés à **200 %** du montant principal versé par la Région ;
- En cas de faillite, les résultats de recherche obtenus par la Société dans le cadre des Contrats accordés sont exprimés pour être assumés par la Région de plein droit.

La société a passé les contrats suivants avec la Région :

N° du contrat	Nom	Budget (k€)	Phase d'exploitation	Remboursement indépendant du chiffre d'affaires (k€)	Total remboursé 06/2021 (k€)	Remboursement en fonction du chiffre d'affaires
5369	HOMING*	648	2012-2041	648	605	5%
5827	MATOB*	744	2012-2041	744	670	5%
6064	PREOB*	998	2013-2041	240	240	0.2%
6446	METHODES*	660	2014-2041	198	164	0.073%
5993	JOINTAIC*	432	2014-2042	130	104	0.085%

6804	PROFAB*	734	2015-2042	110	110	1.28%
6834	STABCELL*	394	2015-2041	118	59	0.04%
6805	ALLOB NU*	600	2015-2042	180	74	0.2%
6337	PREOB NU*	2,960	2015-2041	444	444	0.59%
6187-6700	ALLOB*	1,306	2015-2042	392	104	1.2%
6081	GXP*	1,519	2015-2041	167	167	0.007%
6539	MAXBONE*	676	2015-2042	203	66	0.08%
6855	JTA*	600	2016-2042	180	70	0.042%
7029	CRYO*	550	2016-2042	165	55	0.37%
7028	PREOB ON3*	815	2016-2041	81	81	0.05%
7187	BANK*	258	2016-2042	78	8	0.175%
7253	JTA PROD*	742	2017-2041	223	37	0.1%
7186	ALLOB IF*	620	2017-2042	186	37	1.28%
7217	BIOPRINTING MXB*	995	2017-2042	294	30	0.1093%
7405	MECA OB*	1,815	2018-2043	545	9	0.847%
7539	LIPO*	519	2018-2043	156	0	0.23%
7280	MO SELECT*	353	2018-2043	106	9	0.082%
7406	CRYOFIN*	1,185	2018-2043	355	24	0.553%
7433	ALLOB SEQ*	1,892	2019-2043	568	19	0.90%
7620	EXCIP*	1,576	2019-2044	0	0	0.08%
1510583	ALLGEL	155	2019-2043	47	0	0.04%
7720	RUSTUS	454	2019-2033	136	0	0.25%
7763	PROSTERIL	719	2020-2045	219	0	0.04%
7852	ALLOPROD	913	2021-2046	274	0	0.05%
7646	JTA-NEXT	2,156	2020-2044	648	0	0.20%
7813	CELLSORT	613	2020-2045	184	0	0.05%
7845	BIOPOTAN	1,057	2021-2046	317	0	0.05%
8251	JTA KOA2	1,000	2022-2047	300	0	0.25%
TOTAL		30,658		8,636	3,186	

*Exploitation déjà signifiée à la Région

Une brève description des subventions de la société est donnée dans le tableau ci-dessous.

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
HOMING	Produit de thérapie cellulaire	Étude des propriétés d'accueil du produit de thérapie cellulaire
MATOB	Produit de thérapie cellulaire	Etude de la sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire du produit de thérapie cellulaire
PREOB	PREOB	Étude clinique de phase IIB dans l'ostéonécrose avec PREOB
MÉTHODES	PREOB & ALLOB	Optimisation des méthodes d'analyse du CQ

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
JOINTAIC	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
STABCELL	PREOB & ALLOB	Optimisation de la stabilité du PREOB et de l'ALLOB
ALLOB NU	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
PREOB NU	PREOB	Étude clinique sur la non-union avec le PREOB
ALLOB	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
GXP	Système de qualité	Mise en place de systèmes de qualité précliniques, cliniques et de contrôle de la qualité
MAXBONE	MXB	Développement pharmaceutique du MXB
JTA	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
CRYO	ALLOB	Développement de la cryoconservation de l'ALLOB
PREOB ON3	PREOB	Étude clinique de phase III dans l'ostéonécrose avec PREOB
BANQUE	ALLOB	Optimisation de l'approvisionnement en matériel biologique humain
ALLOB IF	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB dans la fusion de la colonne vertébrale
MXB BIOPRINTING	MXB	Développement préclinique de produits à matrice cellulaire 3D MXB
MECA OB	ALLOB	Etude des mécanismes cellulaires impliqués dans la chimiotaxie et la migration des cellules ostéoblastiques
ALLOB SEQ	ALLOB	Étude du sécrétome des cellules ALLOB et de son impact sur le profil sérique des protéines clés impliquées dans la reconstruction osseuse dans les fractures à retardement : étude de phase II.
LIPO	ALLOB	Influence de l'obésité et du diabète sur le potentiel ostéogénique d'ALLOB
ALLGEL	ALLOB	Étude préclinique de l'ALLOB pour la réparation osseuse dans l'ostéite chez les petits animaux
JTA-NEXT	JTA	Stabilité accrue de JTA-004 et développement du produit JTA-NEXT
RUSTUS	ALLOB	Scores radiographiques et tomographiques pendant la guérison des fractures
CELLSORT	ALLOB	Caractérisation du produit allogène par tri cellulaire
BIOPOTAN	ALLOB	Biodistribution à court et moyen terme et évaluation fonctionnelle de produits allogéniques dans le modèle murin DU
PROFAB	PREOB	Optimisation de la production de PREOB
JTA PROD	JTA	Optimisation de la production de JTA
MO SELECT	ALLOB	Optimisation de la sélection de la moelle osseuse
CRYOFIN	ALLOB	Optimisation de la cryoconservation de l'ALLOB
EXCIP	PREOB	Développement d'un nouvel excipient pour augmenter la stabilité du PREOB

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
PROSTERIL	ALLOB	Fabrication de produits de thérapie cellulaire : évaluation du risque aseptique, méthodes de détection et techniques de protection du produit
ALLOPROD	ALLOB	Augmentation de la capacité de production de produits allogènes et optimisation du processus de production

4.15.1.2 Subventions

Les subventions accordées par la Région sont consacrées aux programmes de recherche financés et aux demandes de brevets.

Les subventions accordées par la Région et s'élevant à 5 151 000 € sont liées aux demandes de brevets (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) ensemble les "**Subventions aux brevets**") et des programmes de recherche (contrats n° 1017112, 6559, 607051, 1217891, 1318272, 1318269 et 1318215).

Au 30 juin 2021, la Société a obtenu des subventions liées aux demandes de brevets pour un montant total de 1 621 000 € dont 1 278 000 € ont été perçus. Le solde sera accordé sur la base des états de dépenses qui seront soumis à la Région.

La société a également obtenu des subventions pour un montant total de 3 530 000 €, dont 3 199 000 € à financer par la Région :

- 45% des coûts des programmes de recherche dans le cadre des contrats portant les numéros 8346, 8353, 8325 et 2020131 pour un montant de 948 000 €.
- 70% des coûts des programmes de recherche dans le cadre des contrats portant les numéros 1017112, 6559, 1217891, 1318272 et 1318269 pour un montant de 1 653 000 €.
- 80% des coûts des programmes de recherche dans le cadre du contrat n°1318215 pour un montant de 224.000 €.
- 90% des coûts du programme de recherche dans le cadre du contrat n°7120 pour un montant de 395.000 €.

et par la Commission européenne pour financer 100% des coûts d'un programme de recherche pour un montant de € 309 000 (contrat n° 607051).

Ces subventions de la Région et de la Commission européenne pour la recherche ne sont pas remboursables. Sur les subventions précitées, 2 185 000 € ont été effectivement versés au 31 décembre 2018.

En outre, la société avait reçu des subventions non remboursables de différents programmes (AWEX, Horizon...) pour un montant total de 274 000 €.

La Société est propriétaire des droits de propriété intellectuelle qui résulteraient des programmes de recherche ou en ce qui concerne un brevet couvert par une subvention. Sous réserve de certaines exceptions, la Société ne peut accorder à des tiers, par voie de licence, de transfert ou autre, aucun droit d'utilisation des brevets (en ce qui concerne les Subventions de brevet) ou des résultats (en ce qui concerne les Subventions de recherche) sans le consentement préalable de la Région. En outre, certaines subventions contiennent une obligation pour la Société d'exploiter le brevet dans les pays où la protection a été accordée et de faire une utilisation industrielle de l'invention sous-jacente.

En cas de faillite, de liquidation ou de dissolution, les droits sur les brevets couverts par les Subventions au titre des brevets y afférents seront assumés par la Région de plein droit, à moins que la subvention ne soit remboursée, en cas de liquidation ou de dissolution. Si la Société perdait sa qualification de "petite ou moyenne entreprise", les subventions au titre des Subventions aux brevets prendraient fin et aucune dépense supplémentaire ne serait couverte par ces Subventions aux brevets.

4.16 Propriété intellectuelle

4.16.1 Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés par la Société

Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société sont couverts par plusieurs familles de brevets (brevets et demandes de brevets), qui sont soit détenus par la Société, soit concédés sous licence à la Société. Il existe trois brevets clés pour le produit ALLOB : (i) ULB-028 accordé en Europe, au Japon, à Singapour, à Hong-Kong, aux Etats-Unis et au Canada, (ii) BONE-001 accordé en Europe, au Japon, au Canada, en Inde, à Hong-Kong, à Singapour, en Corée du Sud et en Australie, et (iii) BONE-017 accordé en Australie, en Belgique, en Corée du Sud et en Israël et en cours d'application en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Chine, au Canada, en Inde, en Corée du Sud, à Hong-Kong, à Singapour, à Macao, en Thaïlande, au Brésil et en Russie. En outre, JTA-004 est couvert par deux brevets clés : (i) BPBONE-0001 est accordé en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Australie, au Canada, en Chine, à Hong Kong, en Israël, en Inde, en Corée du Sud, au Brésil et à Singapour, et (ii) BONE-011 est accordé en Europe, en Australie, à Hong Kong, en Israël, en Corée du Sud, en Chine, au Canada et à Singapour.

Au total, le portefeuille de propriété intellectuelle de la société comprend 13 familles de brevets :

- ULB-028 (WO 2007/093431) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode d'obtention de ces populations cellulaires.
- BONE-001 (WO 2009/087213) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre le procédé d'obtention de ces populations cellulaires.
- BONE-002 (WO 2009/080749) : Utilisation thérapeutique de cellules formatrices d'os isolées dans le traitement de la composante inflammatoire des maladies rhumatismales inflammatoires (IRD).
- BONE-004 (WO 2009/135905) : Cellules souches mésenchymateuses (CSM) isolées, dérivées de la moelle osseuse et exprimant certains marqueurs de surface cellulaire, et méthodes d'obtention de ces CSM.
- BONE-006 (WO 2009/135914) : Utilisation thérapeutique de cellules formatrices d'os isolées dans le traitement de maladies osseuses ou d'états associés à une immunodéficience ou à une immunosuppression.
- BONE-011 (WO 2014/049063) : Découverte de propriétés avantageuses du plasma traité par solvant/détergent dans des formulations pharmaceutiques, qui rendent les formulations particulièrement adaptées à l'administration aux os ou aux articulations, par exemple pour traiter des maladies musculo-squelettiques.
- BPBONE-001 (WO 2009/101194) : Composition pharmaceutique intra-articulaire destinée à être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de maladies ostéoarticulaires aiguës ou chroniques, telles que l'ostéoartrite, et de symptômes ostéoarticulaires aigus ou chroniques (*c'est-à-dire* la douleur, la perte de mobilité et/ou de fonction).
- BPBONE-002 (WO 2009/101210) : Composition pharmaceutique destinée à être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de maladies ostéoarticulaires aiguës ou chroniques et de symptômes ostéoarticulaires aigus ou chroniques, en particulier l'ostéoartrite.
- BONE-013 (WO 2016/170112) : Procédé de conservation *in vitro* de cellules comprenant le maintien de cellules souches mésenchymateuses (CSM) adhérentes ou de cellules adhérentes dérivées de CSM

en suspension dans une composition comprenant au moins 20 % v/v de plasma humain ou de sérum humain ou d'un mélange de ceux-ci.

- BONE-017 (WO 2019/076591) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode permettant d'obtenir une telle population cellulaire.
- BONE-018 (WO 2020/064791) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode permettant d'obtenir une telle population cellulaire.
- BONE-019 (WO 2020/064793) : Méthodes et utilisations pour déterminer le potentiel ostéogénique de cellules différenciées *in vitro*.
- BONE-020 (WO 2020/229526) : Formulations lyophilisées améliorées impliquant de l'acide hyaluronique et des protéines plasmatiques, et leurs utilisations.

La société détient la licence mondiale exclusive sur ULB-028.

Aperçu des brevets et des demandes de brevet.

Référence	Numéro de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin du mandat
ULB-028	WO 2007/093431	Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules et populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques (ALLOB)	16 février 2006	JP	16 février 2027
				SG	16 février 2027
				US	30 août 2028
				CA	16 février 2027
				EP	16 février 2027
				HK	16 février 2027
BONE-001	WO 2009/087213	Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules souches mésenchymateuses à l'aide d'une combinaison de facteurs de croissance (ALLOB)	11 janvier 2008	JP	9 janvier 2029
				SG	9 janvier 2029
				AU	9 janvier 2029
				AU-DIV	9 janvier 2029
				EP	9 janvier 2029
				CA	9 janvier 2029
				DANS	9 janvier 2029
				HK	9 janvier 2029
				KR-DIV	9 janvier 2029
				(US)	en cours d'examen
BONE-002	WO 2009/080749	Les cellules osseuses humaines dans le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires (ALLOB)	21 déc. 2007	AU	19 décembre 2028
				EP	19 décembre 2028
				HK	19 décembre 2028
				JP	19 décembre 2028
				SG	19 décembre 2028
				CA	19 décembre 2028
				KR	19 décembre 2028
				(US)	19 décembre 2028
					19 décembre 2028
					19 décembre 2028
	en cours d'examen				
BONE-004	WO 2009/135905	Cellules souches mésenchymateuses et cellules formatrices d'os	7 mai 2008	EP	7 mai 2029
				SG	7 mai 2029
				AU	7 mai 2029

Référence	Numéro de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin du mandat
BONE-017	WO 2019/076591	Méthode de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (ALLOB)	20 octobre 2017	AU BE KR IL (EP, US, CN, JP, BR, RU, HK, MA, IN, SG, TH, CA)	25 septembre 2038 25 septembre 2038 25 septembre 2038 25 septembre 2038 en cours d'examen
BONE-018	WO 2020/064791	Méthode de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (ALLOB)		Belgique (Australie, Brésil, Chine, Europe, Inde, Indonésie, Israël, Japon, Corée, Malaisie, Mexique, Russie, Singapour, Taiwan, Thaïlande, États-Unis)	25 septembre 2039 en cours d'examen
BONE-019	WO 2020/064793	Méthode d'évaluation des propriétés ostéogéniques d'un produit cellulaire (ALLOB)		Belgique (Australie, Chine, Europe, Corée, Japon, Singapour, Thaïlande, États-Unis)	25 septembre 2039 en cours d'examen
BONE-020	WO 2020/229526	Gâteau lyophilisé adapté à une remise en suspension rapide (JTA-004)		Belgique (autres entrées nationales prévues d'ici la fin 2021)	13 mai 2040 en cours d'examen

Aperçu de la propriété des brevets et des contrats connexes.

Référence	Produit (stade clinique)	Propriétaire(s)	Contrat(s)
ULB-028	ALLOB (Phase IIb)	Université libre de Bruxelles (ULB)	Licence exclusive, sous-licenciable et mondiale pour la société
BONE-001	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour les applications vétérinaires.
BONE-002	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit exclusif à Glob-Co SPRL pour les applications vétérinaires.
BONE-004	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	
BONE-006	Technologie cellulaire	Bone Therapeutics SA	
BONE-011	JTA-004 (Phase III)	Bone Therapeutics SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BPBONE-001	JTA-004 (Phase III)	Bone Therapeutics SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.

Référence	Produit (stade clinique)	Propriétaire(s)	Contrat(s)
BPBONE-002	Technologie cellulaire JTA	Bone Therapeutics SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-013	Excipient pour les produits cellulaires	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-017	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-018	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-019	ALLOB (Phase IIb)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-020	JTA-004 (Phase III)	Bone Therapeutics SA	La société accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.

4.16.2 Marques et dessins ou modèles

A la date du présent Document de référence, la Société a obtenu des marques pour les produits ALLOB, MXB et JTA. ALLOB a été enregistré internationalement sous la classe 5 et/ou la classe 42 au Benelux, dans l'UE, aux États-Unis, au Canada, au Japon, à Taïwan, à Hong Kong et en Corée du Sud. L'enregistrement international du MXB sous la classe 5 et la classe 42 a été obtenu en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong. L'enregistrement international du JTA en classe 5 et/ou en classe 42 a été obtenu en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Chine, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong.

4.16.3 Désignation de médicament orphelin

La désignation de médicament orphelin ("**ODD**") confère un statut spécial à un médicament développé pour le traitement de maladies rares ou de conditions médicales rares. En obtenant la désignation orpheline, la société bénéficie d'un certain nombre d'incitations, notamment une assistance réglementaire et une exclusivité de marché (10 ans en Europe et 7 ans aux États-Unis) une fois que le médicament est approuvé pour la commercialisation. Grâce au programme ODD, la société bénéficie d'importantes réductions de frais (90 % ou plus) pour le développement du protocole, les conseils scientifiques et la procédure d'enregistrement du produit en Europe et aux États-Unis. La société a reçu l'ODD pour PREOB et ALLOB pour le traitement de l'ostéonécrose (non traumatique). ALLOB a reçu l'ODD pour l'ostéonécrose de l'EMA en juillet 2013 et de la FDA en janvier 2014. En outre, la société a annoncé qu'elle avait reçu l'ODD de l'EMA et de la FDA pour ALLOB dans l'ostéogenèse imparfaite.

4.17 Fabrication

La société vise à atteindre les objectifs suivants grâce à son processus de fabrication :

- Fournir une capacité de production adéquate à toutes les étapes du développement de la société ;
- Optimisation continue des processus pour réduire les coûts et augmenter la capacité de l'infrastructure disponible ;
- Protection du savoir-faire par la production interne et gestion stricte des relations avec les organisations de fabrication sous contrat.

Le produit à base de cellules a été fabriqué par la société jusqu'en novembre 2020. Un nombre suffisant de doses a été produit et libéré pour soutenir l'essai clinique actuel ALLOB-TF2 avec un excédent confortable. Ces lots ont les spécifications de produit suivantes :

- ALLOB est un produit cellulaire composé de cellules osseuses allogéniques humaines viables, dérivées de cellules stromales mésenchymateuses de moelle osseuse cultivées *ex vivo*. Elles ne sont pas génétiquement modifiées et ne sont pas combinées.
- Le produit est un médicament qui a été développé conformément à la législation européenne et a été classé comme produit d'ingénierie tissulaire dans le cadre réglementaire européen régissant la thérapie innovante en Europe (Règlement 1394/2007). Selon le règlement 1394/2007, un produit issu de l'ingénierie tissulaire est un produit qui contient ou consiste en des cellules modifiées (cellules qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que chez le donneur), administrées à des êtres humains en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain.
- Aux États-Unis, ALLOB est une thérapie cellulaire telle que définie dans le CFR - Code of Federal Regulations Title 21, part 1271 "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based products" et réglementée en tant que produit biologique en vertu de la section 351 du PHS Act (42 U.S.C. 262) et du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (la loi) et relèvera de la réglementation sur les demandes de licence biologique.
- Aujourd'hui, à partir d'un prélèvement de moelle osseuse sur un donneur sain, il est possible de produire jusqu'à 100 000 doses de médicament ALLOB. Le produit pharmaceutique est cryoconservé, ce qui permet de l'expédier facilement au patient et d'obtenir un médicament injectable prêt à être utilisé.

Les produits à base de protéines fabriqués par le tiers (depuis les premiers lots cliniques) ont les spécifications suivantes :

- JTA-004 est une solution protéique prête à l'emploi contenant trois ingrédients pharmaceutiques actifs (API) : le plasma humain frais congelé, regroupé et inactivé par le virus, le hyaluronate de sodium (HA) et l'agoniste des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques, le chlorhydrate de 2-(2,6-dichlorophénylamino)-2-imidazoline (clonidine HCl), développé pour le traitement des patients souffrant d'ostéoarthrite (OA).
- Le produit est un médicament qui a été développé en conformité avec la législation européenne. Le produit est lyophilisé et doit être remis en suspension juste avant l'injection intra-articulaire dans le genou du patient.

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

- ALLOB, pour les essais cliniques actuels, a été fabriqué dans les installations certifiées de la ³⁰société jusqu'en novembre 2020.
- Le procédé de fabrication d'ALLOB consiste en la culture *ex vivo* de cellules stromales mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine afin de générer des cellules osseuses humaines. Les procédés de fabrication d'ALLOB ont été développés pour minimiser le nombre de manipulations des cellules et pour limiter le nombre de réactifs entrant en contact avec les cellules. ALLOB est fabriqué selon un processus de fabrication standardisé et validé par des opérateurs formés. Le processus de fabrication comprend plusieurs étapes clés. A la fin de la fabrication, les cellules

³⁰ La Société a reçu un accord GMP pour ses installations dans le bâtiment de la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire (PWTC) à Gosselies de la part de l'AFMPS le 21 novembre 2017. Un renouvellement de l'autorisation a été reçu suite à une inspection le 24 décembre 2019. En mars 2021, la Société a renouvelé son accord GMP afin de couvrir les activités de contrôle de la qualité et d'approvisionnement (les activités de fabrication ont été supprimées de l'accord). La Société a reçu l'autorisation sous le numéro 1698 IMP pour la fabrication, le contrôle de qualité, l'importation et la distribution intra-UE pour ALLOB et JTA.

ALLOB sont collectées, formulées dans un excipient, remplies aseptiquement puis cryopréservées. Chaque lot d'ALLOB est contrôlé en termes de sécurité, d'identité et de puissance avant sa mise sur le marché.

- Les futures campagnes de production d'ALLOB seront réalisées en collaboration avec une organisation de fabrication sous contrat.
- Le processus de fabrication de JTA est basé sur un mélange des différents APIs suivi d'un cycle de lyophilisation.
- La production de JTA est réalisée en collaboration avec une organisation de fabrication sous contrat.

Installations et capacité :

La société a produit dans son usine située au Biopark de Gosselies, qui est agréée GMP. La capacité disponible répondait aux exigences des développements précliniques et cliniques actuels et des premières étapes de commercialisation.

- Les activités de production de la société ont été transférées dans les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles) dans le courant de l'année 2018. La nouvelle installation a été inspectée par l'inspecteurat de l'Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Le certificat GMP a été délivré par l'AFMPS le 19 décembre 2017 et l'autorisation de fabriquer les produits médicaux expérimentaux ALLOB conformément aux GMP le 19 janvier 2018.
- L'enregistrement du site de Gosselies en tant que "Structure Intermédiaire" pour le matériel corporel humain, conformément à l'arrêté royal belge du 28 septembre 2009, a été introduit auprès de la division Sang et Matériel Corporel Humain de l'AFMPS. Le site a été inspecté avec succès le 22 mars 2018.
- La société est également enregistrée en tant qu'établissement importateur de tissus conformément à l'arrêté royal belge du 28 septembre 2009 depuis mars 2020 après avoir été inspectée avec succès par la division Sang et matériel du corps humain de l'AFMPS.

5 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

5.1 Général

Cette section résume les règles et principes sur la base desquels la gouvernance d'entreprise de la Société a été organisée conformément au Code belge des sociétés et associations, et à la charte de gouvernance d'entreprise de la Société (la " **Charte de gouvernance d'entreprise** ") adoptée par le Conseil d'administration le 25 août 2020 conformément au nouveau Code belge de gouvernance d'entreprise 2020 (le " **Code de gouvernance d'entreprise** " ou " **CGE** ") par l'arrêté royal du 12 mai 2019 désignant le code de gouvernance d'entreprise à respecter par les sociétés cotées en bourse publié le 17 mai 2019 au *Moniteur belge*. La Charte de gouvernance d'entreprise est disponible sur le site internet de la Société (www.bonetherapeutics.com, sous la rubrique Investisseurs / Gouvernance). Une copie de la Charte de gouvernance d'entreprise peut être obtenue gratuitement au siège social de la Société.

Le texte du code de gouvernance d'entreprise est disponible sur le site web du comité de gouvernance d'entreprise à l'adresse <https://www.corporategovernancecommittee.be/en/over-de-code-2020/2020-belgian-code-corporate-governance>.

5.2 Respect du code de gouvernance d'entreprise

Le Conseil d'administration entend se conformer aux dispositions du Code de gouvernance d'entreprise mais estime que la taille et l'état de développement actuel de la Société justifient certaines dérogations. Ces dérogations sont détaillées au point 5.3ci-après.

La charte de gouvernance d'entreprise comprend les principaux chapitres suivants :

- Définitions ;
- Structure et organisation ;
- Les actionnaires ;
- Transactions entre la société et les membres de son conseil d'administration ou les membres de l'équipe de direction ;
- Transactions portant sur des actions de la société ;
- Application de la CCG ; et
- Divers.

Les annexes de la Charte de gouvernance d'entreprise sont les suivantes :

- Mandat du conseil d'administration ;
- Politique relative aux transactions et autres relations contractuelles entre la société et les membres de son conseil d'administration ou les membres de l'équipe de direction ;
- Règles pour la prévention des abus de marché ;
- Termes de référence du Comité d'audit ;
- le mandat du comité de nomination et de rémunération ; et
- Termes de référence de l'équipe de direction.

5.3 Dérogations au code de gouvernance d'entreprise

Le Conseil d'administration de la Société se conforme au Code de gouvernance d'entreprise. Toutefois, la Société déroge aux principes suivants :

- *Rémunération des administrateurs non exécutifs en actions de la société (principe 7.6)* : compte tenu des contraintes légales de la législation belge, les administrateurs non exécutifs de la société ne reçoivent pas une partie de leur rémunération en actions de la société.
- *Pas d'attribution d'options sur actions aux administrateurs non exécutifs (principe 7.6)* : étant donné l'impossibilité technique d'attribuer des actions de la Société aux administrateurs non exécutifs, ces derniers peuvent recevoir des droits de souscription (warrants) dans le cadre du plan de droits de souscription modèle 2020. Ce plan prévoit que les droits de souscription (warrants) sont acquis et peuvent être exercés à tout moment et sans restriction, sauf si la Société décide que ces droits de souscription (warrants) ne peuvent être exercés avant la fin de la troisième année civile suivant l'année civile au cours de laquelle les droits de souscription (warrants) ont été offerts et l'indique dans l'offre. Ces attributions permettent d'attirer des profils à haut potentiel, d'inciter les bénéficiaires à participer au développement de la Société et de jouer un rôle d'outil de rétention des équipes.
- *Seuil minimum d'actions à détenir par les dirigeants (principe 7.9)* : à la date du présent document, la Société n'a fixé aucun seuil minimum de détention d'actions par les administrateurs exécutifs. Toutefois, des droits de souscription (warrants) sur les actions de la Société ont été accordés aux deux administrateurs exécutifs (à savoir le CEO et le CFO) le 28 mai 2020. Ces droits de souscription (warrants) seront acquis et pourront être exercés à tout moment et sans restriction, sauf si la Société décide que ces droits de souscription (warrants) ne peuvent pas être exercés avant la fin de la troisième année civile suivant l'année civile au cours de laquelle les droits de souscription (warrants) ont été offerts et l'indique dans leur offre.
- *Nomination d'un secrétaire de la société (principe 3.19)* : À la date du présent document, aucun secrétaire de la Société n'a été nommé par le Conseil d'administration. Depuis l'introduction en bourse (6 février 2015), le Conseil d'administration a chargé les cabinets d'avocats Allen & Overy (Belgium) LLP (jusqu'en mars 2019) et Osborne Clarke SCRL / CVBA (depuis mars 2019) de fournir des services à cet égard, y compris la rédaction des procès-verbaux des réunions du Conseil. Compte tenu de la taille limitée de la Société, le Conseil d'administration est d'avis qu'il n'est pas nécessaire de nommer un secrétaire général à temps plein.
- *Le comité d'audit, le comité de rémunération et le comité de nomination doivent être composés d'au moins trois membres du conseil (principe 4.3)* : A la date du présent document, le comité d'audit et le comité de nomination et de rémunération de la Société ne sont composés que de 2 membres. Le Conseil d'administration est d'avis que les membres actuels de ces deux comités disposent de l'indépendance, des compétences, des connaissances, de l'expérience et de la capacité nécessaires à l'exercice efficace de leurs fonctions.
- *Promotion de la diversité (principe 4.23)* : La société n'a pas encore adopté de politique de diversité. Toutefois, la société s'assure qu'elle respecte l'exigence minimale de diversité des sexes au niveau du conseil d'administration de la société.

L'article 7:86 du Code belge des sociétés et associations impose qu'au moins un tiers des membres du conseil d'administration soient d'un sexe différent des autres membres du conseil. Ce minimum est arrondi à l'unité la plus proche et si l'administrateur est une personne morale, son sexe est déterminé par celui de son représentant permanent. Le conseil d'administration de la société respecte la législation belge en matière de genre puisqu'il est actuellement composé de 7 administrateurs, dont deux sont de sexe différent.

En outre, à l'exception du comité de rémunération et de nomination, un tiers des membres du comité exécutif sont de sexe différent et la moitié des membres du comité d'audit sont de sexe différent.

En ce qui concerne les employés non inclus ci-dessus, la société enregistre 69% d'employés féminins et 31% d'employés masculins.

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise, le Conseil d'administration réexaminera la Charte de gouvernance d'entreprise de temps à autre et adoptera les modifications qu'il jugera nécessaires et appropriées. La Charte de gouvernance d'entreprise et les statuts de la société sont disponibles sur le site web de la société et à son siège social et peuvent être obtenus gratuitement.

5.4 Conseil d'administration

5.4.1 Composition du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration est le principal organe de décision de la Société et a tous les pouvoirs pour accomplir tous les actes nécessaires ou utiles à la réalisation de l'objet social de la Société, à l'exception des actes pour lesquels seule l'assemblée des actionnaires de la Société dispose des pouvoirs requis conformément aux lois applicables ou aux statuts de la Société. La responsabilité de la gestion de la Société est confiée au Conseil d'administration en tant qu'organe collégial.

Le conseil d'administration s'efforce d'assurer le succès à long terme de la société en fournissant un leadership entrepreneurial, tout en évaluant et en gérant les risques de la société.

Le conseil d'administration est composé d'au moins trois membres, comme le prévoient les statuts et la charte de gouvernance d'entreprise.

La moitié au moins des membres du Conseil d'administration sont des administrateurs non exécutifs, et trois membres au moins du Conseil d'administration sont des administrateurs indépendants, au sens, entre autres, de l'article 7:87, §1 du Code belge des sociétés et des associations.

Les membres du conseil d'administration sont nommés par l'assemblée des actionnaires de la société pour un mandat renouvelable de quatre ans maximum. Si le mandat d'un administrateur devient vacant, les membres restants du conseil d'administration auront le droit de nommer temporairement un nouvel administrateur pour combler cette vacance. L'assemblée des actionnaires peut révoquer le mandat de tout administrateur à tout moment.

En principe, le Conseil d'administration se réunit au moins quatre fois par an, et également chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire ou souhaitable pour son bon fonctionnement. Une réunion du Conseil d'administration est valablement constituée si le quorum est atteint, ce qui exige qu'au moins la moitié des membres du Conseil d'administration soient présents ou représentés lors de la réunion du Conseil. En tout état de cause, le conseil d'administration ne peut valablement délibérer que si au moins deux administrateurs sont présents en personne.

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

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
Jean Stéphane, représentant permanent d'Innoste SA	Président	2018	2025	Indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Miguel Forte, représentant permanent de mC4Tx SRL	Directeur général	2020	2022	Exécutif	Rue du Moulin 12, 1330 Rixensart, Belgique
Claudia D'Augusta	Directeur	2018	2023	Indépendant	Calle Estrelas 5, 28224 Pozuelo De Alarcon - Madrid - Espagne

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
Damian Marron, représentant permanent de Castanea Management SARL	Directeur	2020	2023	Indépendant	401 Chemin du Val Martin, 06560 Valbonne, France
Gloria Matthews, représentante permanente de ClearSteer Consulting LLC	Directeur	2020	2023	Indépendant	880 Roswell Rd, Suite 430, Roswell, GA, États-Unis
Jean-Paul Prieels	Directeur	2017	2025	Indépendant	Avenue Louise 32-46, 1050 Bruxelles, Belgique
Jean-Luc Vandebroek, représentant permanent de Finsys Management SRL	Directeur général	2018	2022	Non exécutif ³¹	Rue Charles Plisnier 25, 1420 Braine l'Alleud, Belgique

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

- M. Jean Stéphane (représentant permanent d'Innoste SA)** est un dirigeant très expérimenté dans le domaine des sciences de la vie, qui a occupé des postes de direction dans un grand nombre de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques, et plus récemment en tant que président de TiGenix. Avec le conseil d'administration de TiGenix, il a supervisé le développement clinique et l'autorisation de mise sur le marché européen de son produit de thérapie cellulaire allogénique le plus avancé pour le traitement des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn. Jean Stéphane a également été membre de l'équipe de direction de GlaxoSmithKline (GSK) et directeur général de GSK Biologicals (maintenant GSK Vaccines). Au cours de son mandat de 40 ans, il a fait d'une entreprise de 50 personnes un leader mondial entièrement intégré dans le développement de vaccins, comptant 12 000 employés. Jean Stéphane siège actuellement au conseil d'administration de diverses entreprises du secteur des sciences de la vie, dont OncoDNA, CureVac, Vaxxilon et Bepharbel. Il a également été administrateur de Besix Group, BNP Paribas Fortis, GBL et IBA. Pour sa contribution à l'économie belge et à la santé publique mondiale, il a reçu diverses reconnaissances d'entreprises et a été honoré de divers titres par les gouvernements belge et britannique.
- Le **Dr Claudia D'Augusta** a plus de 20 ans d'expérience dans le domaine de la finance d'entreprise, des marchés de capitaux et des fusions et acquisitions. Elle était récemment directrice financière de Therachon, avant son acquisition par Pfizer au début de 2019. Auparavant, elle a occupé le poste de directrice générale chez TiGenix après son acquisition par Takeda. Avant cette nomination, Claudia était directrice financière de TiGenix, où elle a dirigé l'introduction en bourse de la société sur le Nasdaq en 2016, a été membre du comité exécutif et a assumé la responsabilité des domaines des finances, du droit et des relations avec les investisseurs. Elle a également été directrice financière de Cellerix et a dirigé sa fusion avec TiGenix, une société cotée sur Euronext. Avant de rejoindre Cellerix en 2004, Claudia était directrice financière d'Aquanima (groupe Santander). Ses expériences précédentes incluent Deloitte & Touche à Milan et Apax Partners à Madrid.
- Damian Marron (représentant permanent de Castanea Management SARL)** est un dirigeant expérimenté dans le domaine des sciences de la vie. Il a fait ses preuves en matière de création de valeur par le biais de financements publics et de capital-risque, de planification et de redressement de portefeuilles, de fusions et acquisitions, d'accords de licence et de collaborations en matière de recherche et de marketing. Il possède des compétences particulières en matière de thérapie cellulaire, d'immuno-oncologie et de maladies orphelines. Damian fait actuellement partie d'un certain nombre de conseils d'entreprises de biotechnologie et conseille ces dernières sur la stratégie et le financement. Auparavant, il était directeur général d'Agalimmune et a également été directeur général de TxCell, une société française spécialisée dans les immunothérapies cellulaires T

³¹ Poste non exécutif à partir du 20 septembre 2021

personnalisées, où il a dirigé l'introduction en bourse de la société sur Euronext Paris. En tant que directeur général de Trophos, France, il a aidé à lever 34 millions d'euros de financement et a positionné la société pour une acquisition ultérieure par Roche pour 700 millions d'euros. Damian Marron a également occupé le poste de vice-président exécutif chargé du développement de l'entreprise chez NiCox, où il a soutenu le PDG lors de tours de table permettant de lever plus de 175 millions d'euros.

- Le **Dr Gloria Matthews (représentante permanente de ClearSteer Consulting LLC)** possède plus de 20 ans d'expérience en recherche et en clinique dans les domaines de l'orthopédie, de l'ostéoarthrite, de la rhumatologie et de la réparation du cartilage, avec une grande expertise dans les dispositifs médicaux, les produits biologiques et la médecine régénérative. Elle possède une solide expérience dans le soutien aux entreprises des sciences de la vie pour les aider à se développer et à passer du stade de start-up à celui d'entreprises biopharmaceutiques pleinement intégrées, et a construit un impressionnant réseau commercial et médical au fil des ans. Elle a été vice-présidente senior de MiMedx, une société biopharmaceutique axée sur le développement et la commercialisation de produits biologiques régénératifs et thérapeutiques pour le traitement des plaies et la médecine du rachis et du sport. Avant cela, elle a été directrice médicale de la société de thérapie cellulaire réparatrice Histogenics et directrice principale de l'orthopédie chez Genzyme, une société de Sanofi.
- Le **Dr Jean-Paul Priels** est titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université libre de Bruxelles, en Belgique. Il a commencé sa carrière industrielle à Petrofina en 1983 en tant que responsable de la biotechnologie et a rejoint GlaxoSmithKline Biologicals en 1987. Ses responsabilités se sont progressivement élargies pour diriger les activités de développement de la R&D préclinique des vaccins en tant que vice-président senior de la recherche et du développement chez GlaxoSmithKline Biologicals à Rixensart, en Belgique, en 2011. Sa carrière s'étend de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et au développement de produits. Il a joué un rôle déterminant dans le développement de plusieurs vaccins commercialisés, tels que Rotarix, Cervarix et Synflorix. Aujourd'hui, il est directeur et membre du conseil consultatif scientifique de plusieurs sociétés de biotechnologie.

À la date du présent document, aucun des administrateurs et des membres du comité exécutif n'a, à aucun moment, au cours des cinq dernières années au moins, fait l'objet d'un contrôle de la part de la Commission européenne :

- a fait l'objet d'une condamnation en rapport avec des infractions frauduleuses ; ou
- a été mis en faillite ou a conclu un arrangement volontaire individuel ; ou
- avoir été administrateur d'une société à un moment quelconque ou dans les 12 mois précédant une mise sous séquestre, une liquidation judiciaire, une administration ou un accord volontaire de partenariat de cette société ; ou
- a vu ses biens faire l'objet d'une mise sous séquestre ou a été associé d'une société de personnes au moment où ses biens ont fait l'objet d'une mise sous séquestre ou dans les 12 mois qui l'ont précédé ; ou
- avoir fait l'objet d'une incrimination et/ou de sanctions publiques officielles de la part d'une autorité statutaire ou réglementaire ; ou
- n'a jamais été empêché par un tribunal d'agir en tant que directeur d'une société ou d'agir dans la gestion ou la conduite des affaires d'une société.

5.4.2 Autres mandats

A l'exception de ce qui est indiqué dans le tableau ci-dessous, aucun membre du Conseil d'administration ou membre du Comité exécutif n'a été, à un moment quelconque au cours des cinq dernières années, membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé d'une société ou d'une société de personnes. Au cours des cinq années précédant la date du présent Document de référence, les membres du Conseil d'administration et les membres du Comité exécutif exercent ou ont exercé, outre leur fonction au sein de la Société, les principaux mandats d'administrateur d'organes d'administration, de direction ou de surveillance et de sociétés de personnes suivants :

Membres du conseil d'administration et/ou du comité exécutif	Mandats actuels	Mandats passés
Jean Stéphane (représentant permanent d'Innosté SA)	Président de Vesalius Biocapital Président de Nanocyl Président de Bepharbel Président d'OncoDNA Directeur chez NSide Président de Curevac Directeur de la Fondation belge contre le cancer Président de Welbio et de la Fondation Université Louvain	Directeur à Ronveaux Président du conseil d'administration de Tigenix Président de BioWin Directeur chez Merieux Development Président de Vaxxilon Président de BESIX
Claudia D'Augusta	Directeur financier chez VectivBio Holding AG	Directeur général et directeur financier chez Tigenix SAU et NV Directeur chez TiGenix NV Directeur à TiGenix SAU Directeur chez TiGenix Inc Directeur chez TiGenix US, Inc Directeur à ReNeuron Group plc Partenaire de risque chez Ysios Capital
Damian Marron (représentant permanent de Castanea Management SARL)	Président du conseil d'administration de Targovax ASA Président du conseil d'administration d'Imophoron Ltd Président du conseil d'administration de CytoSeek Ltd. Directeur à Cantargia AS Directeur chez Resolys Bio Directeur de Raodrunner Representative Ltd	Président du conseil d'administration de PepGen PDG et directeur d'Agalimmune
Gloria Matthews (représentant permanent de ClearSteer Consulting LLC)	Médecin en chef chez Ankasa Regenerative Therapeutics Président et directeur général de ClearSteer Consulting, LLC.	Vice-président principal de Mimedx Corporation Directeur médical en chef à Histogenics Corporation Les membres de la ligne présidentielle de l'ORS au Conseil des Spécialités de l'AAOS Membre du comité de la thérapie génique et cellulaire musculo-

Membres du conseil d'administration et/ou du comité exécutif	Mandats actuels	Mandats passés
		squelettique de l'American Society Gene & Cell Therapy.
Jean-Paul Prieels	Directeur de NCardia Directeur de Leukocare Directeur de Nouscom Directeur de PDC*line Pharma Directeur de Paracrine Biologicals Directeur de Quantoom Biosciences	Administrateur d'Abivax SA Directeur de Promethera Biosciences Directeur d'Ogeda Administrateur de Vaximm AG Membre du conseil d'administration de DNalytics Directeur de Themis Directeur de Masthercell Directeur d'Asit Biotech Directeur de Keires
Miguel Forte (représentant permanent de mC4Tx SRL)	Membre du conseil d'administration de l'Alliance de la médecine régénérative Membre du conseil d'administration d'Escencia-Wallonie	PDG de Zelluna Immunotherapy CMO de Bone Therapeutics SA Membre du conseil d'administration de l'ISCT
Jean-Luc Vandebroek (représentant permanent de Finsys Management SRL)	N/A	Administrateur de Bihr Europe SA Directeur de Moteo Two Wheels Europe NV Directeur de SISE SA
Lieve Creten (représentant permanent de Lieve Creten NV)	Membre du conseil d'administration de Barco Membre du conseil d'administration de Elia Membre du conseil d'administration de Médecins Sans Frontières	Directeur de Deloitte Consulting & Advisory
Stefanos Theoharis (représentant permanent de Venture Advanced Therapies Limited)	N/A	N/A
Anthony Ting	Membre du conseil d'administration de la Société internationale de thérapie cellulaire et génique	N/A
Anne Leselbaum	N/A	N/A
Anne-Sophie Lebrun	N/A	N/A

5.4.3 Rapport d'activité

En 2020, le Conseil d'administration s'est réuni 16 fois pour discuter et décider de sujets spécifiques. Vous trouverez ci-dessous le détail des présences :

CONSEIL D'ADMINISTRATION	Nombre de présences ³²
Innoste SA, représentée par M. Jean Stéphane	16/16
mC4Tx SRL, représentée par Miguel Forte	16/16
Claudia D'Augusta	16/16
Castanea Management SARL, représentée par M. Damian Marron	16/16
ClearSteer Consulting LLC, représentée par Mme Gloria Matthews	14/16
M. Jean-Paul Prieels	16/16
Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek	16/16

5.4.4 Comités au sein du Conseil d'administration

5.4.4.1 Général

Le conseil d'administration a créé un comité de nomination et de rémunération (le "**comité de nomination et de rémunération**") et un comité d'audit (le "**comité d'audit**"). Ces comités (les "**Comités**") ont un simple rôle consultatif.

Le Conseil d'administration a déterminé les termes de référence de chaque comité en ce qui concerne son organisation, ses procédures, ses politiques et ses activités respectives.

5.4.4.2 Comité d'audit

5.4.4.2.1 Rôle

Le comité d'audit aide le conseil d'administration à assumer ses responsabilités de surveillance en matière de contrôle au sens large.

5.4.4.2.2 Composition

La charte de gouvernance d'entreprise de la société stipule que le comité d'audit est composé d'au moins deux membres, tous ses membres étant des administrateurs non exécutifs. Au moins un des membres du comité d'audit est un administrateur indépendant, qui possède des compétences en matière de comptabilité et d'audit. Cette expertise en comptabilité et en audit implique un diplôme d'études supérieures en économie ou en finance ou une expérience professionnelle pertinente dans ces domaines.

Le comité d'audit est présidé par l'un de ses membres, qui ne peut être le président du conseil d'administration.

La durée du mandat d'un membre du comité d'audit ne dépassera pas la durée de son mandat d'administrateur de la société.

³² Nombre de présences par rapport au nombre maximum de présences compte tenu de la date de nomination et des conflits d'intérêts. Tous les administrateurs qui n'étaient pas présents ont été excusés.

La composition du comité d'audit est la suivante :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Claudia D'Augusta	Président - Administrateur indépendant	Calle Estrelas 5, 28224 Pozuelo De Alarcon, Madrid, Espagne
Jean-Paul Prieels	Membre - Administrateur indépendant	Chemin du Gros Tienne 61, 1380 Lasne, Belgique

Actuellement, le comité d'audit compte deux membres. Claudia D'Augusta et Jean-Paul Prieels possèdent les compétences et les qualifications nécessaires en matière de comptabilité et d'audit, ainsi qu'une vaste expérience de la gestion des sociétés de biotechnologie.

5.4.4.2.3 Opération

Le comité d'audit se réunit au moins quatre fois par an et chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire ou souhaitable pour son bon fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du conseil d'administration est invité en permanence à assister aux réunions du comité d'audit. Le Comité d'audit peut également inviter d'autres personnes à assister à ses réunions.

Le comité d'audit se réunit avec l'auditeur externe et l'auditeur interne (le cas échéant) au moins deux fois par an, pour discuter des questions relatives à son mandat, des questions relevant des pouvoirs du comité d'audit et de toute question découlant du processus d'audit et, en particulier, de toute faiblesse importante de l'audit interne.

En 2020, le comité d'audit s'est réuni sept fois.

5.4.4.3 Comité des nominations et des rémunérations

5.4.4.3.1 Rôle

Le Comité de nomination et de rémunération fait des recommandations au Conseil d'administration en ce qui concerne la nomination des administrateurs, des administrateurs exécutifs et des autres membres du Comité exécutif. En outre, le Comité de Nomination et de Rémunération fait des recommandations au Conseil d'Administration sur la politique de rémunération de la Société, sur toute rémunération, quelle qu'elle soit, accordée aux Administrateurs et aux membres du Comité Exécutif et sur tous les accords ou dispositions relatifs à la cessation anticipée de l'emploi ou de la collaboration avec les Administrateurs et les membres du Comité Exécutif.

5.4.4.3.2 Composition

Le comité de nomination et de rémunération est composé d'au moins trois administrateurs. Tous les membres du comité de nomination et de rémunération sont des administrateurs non exécutifs, dont la majorité sont des administrateurs indépendants. La majorité des membres possède l'expertise nécessaire en matière de politiques de rémunération, c'est-à-dire qu'ils sont titulaires d'un diplôme de l'enseignement supérieur et ont au moins trois ans d'expérience en matière de gestion du personnel ou de questions liées à la rémunération des administrateurs et des dirigeants d'entreprises. Le Conseil d'administration considère que tous les membres du Comité de nomination et de rémunération ont une expérience suffisante en matière de gestion du personnel et de questions liées à la rémunération.

Le comité de nomination et de rémunération est présidé par le président du conseil d'administration ou par un autre membre non exécutif du comité de nomination et de rémunération. Le président du conseil d'administration est invité en permanence à assister aux réunions du comité de nomination et de rémunération,

à l'exception des réunions au cours desquelles sa propre nomination, sa propre révocation ou sa propre rémunération sont discutées. Le président du conseil d'administration ne préside pas le comité de nomination et de rémunération lorsqu'il s'agit de la désignation de son successeur.

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

Les administrateurs suivants sont membres du comité de nomination et de rémunération :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Jean Stéphenne, représentant permanent d'Innoste SA	Président - indépendant	Administrateur Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Damian Marron, représentant permanent de Castanea Management SARL	Membre - indépendant	Administrateur 401 Chemin du Val Martin, 06560 Valbonne, France

5.4.4.3.3 Opération

Le comité de nomination et de rémunération se réunit au moins deux fois par an, et chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire et souhaitable pour son bon fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du conseil d'administration est invité en permanence à assister aux réunions du comité de nomination et de rémunération, à l'exception des réunions au cours desquelles sa propre nomination, sa propre révocation ou sa propre rémunération est discutée. Le comité de nomination et de rémunération peut inviter d'autres personnes à assister à ses réunions (étant entendu qu'un membre du conseil d'administration ne peut assister à la réunion du comité de nomination et de rémunération qui traite de sa rémunération).

Au cours de l'année 2020, le comité des nominations et des rémunérations s'est réuni cinq fois, en mettant l'accent sur les :

- l'évaluation des performances 2019 des administrateurs exécutifs, y compris la détermination des primes ;
- définition des objectifs 2020 des directeurs exécutifs ;
- discussion sur un nouveau plan d'options sur actions pour les membres du conseil d'administration et les employés ;
- discussion sur la nomination de Stefanos Theoharis (CBO) et d'un nouveau CSO.

5.5 Comité exécutif

5.5.1 Général

Le Conseil d'Administration a établi un Comité Exécutif (le "**Comité Exécutif**"), qui conseille le Conseil d'Administration, et qui ne constitue donc pas un *comité de* direction au sens de l'article 7:104 du Code belge des Sociétés et Associations. Les termes de référence du Comité exécutif ont été déterminés par le Conseil d'administration.

5.5.2 Comité exécutif

5.5.2.1 Rôle

Le Comité exécutif assiste les administrateurs exécutifs dans la gestion de la société. Le Comité exécutif rend compte au Conseil d'administration et est responsable devant lui de l'exécution de ses responsabilités.

5.5.2.2 Composition

Les administrateurs exécutifs (CEO et CFO) ainsi que les cadres supérieurs (CMO, CBO, CSO et COO) sont membres du Comité exécutif. Le Comité exécutif est présidé par le CEO de la société et, en son absence, par le CFO. Les membres du Comité exécutif sont nommés et peuvent être révoqués à tout moment par le Conseil d'administration. Le Conseil d'administration les nomme sur la base des recommandations du Comité de nomination et de rémunération, qui assiste également le Conseil d'administration sur la politique de rémunération des membres du Comité exécutif, ainsi que sur leurs rémunérations individuelles.

La rémunération, la durée et les conditions de la démission des membres du Comité exécutif sont régies par les accords conclus entre la Société et chaque membre du Comité exécutif au titre de leur fonction au sein de la Société.

Les membres actuels du comité exécutif sont énumérés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Titre
Miguel Forte, représentant permanent de mC4Tx SRL	Président-directeur général et directeur exécutif
Jean-Luc Vandebroek, représentant permanent de Finsys Management SRL	Directeur financier et directeur exécutif jusqu'au 20 septembre 2021
Lieve Creten, représentant permanent de Lieve Creten NV	Directeur financier intérimaire à partir du 20 septembre 2021
Stefanos Theoharis, représentant permanent de Venture Advanced Therapies Limited	Directeur général de l'entreprise
Anthony Ting	Directeur scientifique à partir du 1er avril 2021
Anne Leselbaum, représentante permanente de Clinical Drug Development, S.L.	Médecin-chef à partir du 23 août 2021
Anne-Sophie Lebrun	Chef des opérations

Un bref aperçu de l'expérience pertinente des membres du comité exécutif en place est présenté ci-dessous.

- **M. Miguel Forte (représentant permanent de mC4Tx SRL), (61 ans) (PDG).** Le Dr. Forte a une expérience significative dans la médecine régénérative et dans l'industrie de la thérapie cellulaire, plus récemment en tant que directeur général de Zelluna Immunotherapy, une société biopharmaceutique se concentrant sur le développement d'immunothérapies cellulaires transformatrices basées sur les récepteurs de cellules T (TCR) pour le traitement des cancers.

Le Dr Forte a occupé par le passé un poste de direction à l'Agence européenne des médicaments (EMA), a été vice-président des affaires médicales mondiales Inflammation chez UCB, directeur médical (CMO) chez TxCell, une société de thérapie cellulaire, où il a joué un rôle clé dans l'introduction en bourse de TxCell en 2014, et a été directeur médical de Bone Therapeutics en 2017. Dans ce dernier poste, le Dr Forte était responsable de la stratégie de développement clinique de la société et de l'avancement de ses produits vers le marché. Il a joué un rôle clé dans l'accroissement de la visibilité de la société au sein de la communauté médicale.

Avec plus de 20 ans d'activité professionnelle dans des environnements cliniques, universitaires et pharmaceutiques, et une expérience approfondie de la gestion des fonctions opérationnelles et

stratégiques dans les domaines de la recherche et du développement, de la fabrication, de la médecine et de la gestion générale, le Dr Forte est un leader reconnu dans le domaine de la médecine régénérative. Il a acquis une vaste expertise dans les affaires médicales et réglementaires et dans la commercialisation, en menant des essais cliniques de stade précoce et avancé jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché et le lancement de nouveaux produits biologiques pour diverses indications.

Le Dr Forte est diplômé en médecine de l'université de Lisbonne, avec une spécialisation en maladies infectieuses. Il a ensuite obtenu un doctorat en immunologie à l'université de Birmingham. Il est membre de la faculté de médecine pharmaceutique du Royal College of Physicians, au Royaume-Uni, et professeur associé en sciences de la santé et en pharmacie à l'université de Lisbonne.

- **Jean-Luc Vandebroek (représentant permanent de Finsys Management SRL, (50) (CFO).** Jean-Luc Vandebroek est un cadre financier chevronné qui possède une vaste expérience internationale dans le domaine de la finance au sein de grandes entreprises publiques et privées. Jean-Luc a construit une carrière réussie de 15 ans au sein du groupe de distribution belgo-américain Delhaize (aujourd'hui Ahold Delhaize). Au cours de cette période, il a occupé divers postes financiers de haut niveau avec des responsabilités croissantes, notamment en tant que Corporate Director Finance Europe et US et Vice President Finance BeLux. Il est ensuite devenu directeur financier du groupe Fluxys, un groupe d'infrastructure gazière paneuropéen coté en bourse, où il était responsable du financement de grands investissements d'infrastructure en utilisant diverses formes de financement sur les marchés des capitaux. Avant de rejoindre Bone Therapeutics, Jean-Luc a été directeur et directeur financier de Moteo Two Wheels et Bih Europe, la division moto du groupe Alcopa, une holding familiale belge dont le chiffre d'affaires annuel avoisine 1,7 milliard d'euros.
- **Lieve Creten (représentant permanent de Lieve Creten NV, (56) (CFO ad-interim).** Lieve Creten a une grande expérience dans la gestion, le reporting financier et les transactions commerciales, y compris les acquisitions ou les fusions, tant pour les entreprises publiques que privées. La vaste expérience financière de Lieve, acquise chez Deloitte Financial Advisory Belgium en tant qu'expert-comptable, sera déployée pour assurer un contrôle financier optimal, une surveillance et une conformité pendant le recentrage stratégique de Bone Therapeutics sur la plateforme iMSC, qui comprend son produit ALLOB.
- **Stefanos Theoharis (représentant permanent de Venture Advanced Therapies Limited), (46 ans) (CBO).** Stefanos apporte à Bone Therapeutics plus de 15 ans d'expérience en développement commercial dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, plus particulièrement dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique. Il a notamment occupé le poste de vice-président senior chez Cell Medica, une société de biotechnologie en phase clinique, où il a développé la plateforme d'immunothérapie cellulaire T allogénique de la société par le biais de partenariats stratégiques avec des institutions de recherche de premier plan et d'acquisitions ciblées. Avant Cell Medica, Stefanos était Chief Business Officer chez apceth GmbH, une société développant des produits à base de cellules stromales mésenchymateuses (MSC) génétiquement modifiées et agissant également en tant que fabricant sous contrat dans le domaine des ATMP. Il a dirigé toutes les activités de développement commercial d'apceth, y compris la négociation de contrats de licence et de services. Il a également occupé les postes de chef du développement commercial chez Antisense Pharma (aujourd'hui Isarna), spécialiste des médicaments à base d'ARN antisens, et de directeur du développement commercial chez Roche, où il s'est concentré sur les activités de partenariat dans les sciences et technologies émergentes. Stefanos a également travaillé chez Lazard, la banque d'investissement mondiale, où il a conseillé diverses entreprises du secteur des sciences de la vie dans le cadre de fusions et acquisitions et de transactions financières. Stefanos a obtenu un MSc. en médecine moléculaire et un doctorat en pathologie et immunologie à l'Imperial College de Londres.
- **Anthony Ting, (58 ans) (CSO).** Le Dr Ting apporte à Bone Therapeutics plus de 30 ans d'expérience universitaire et industrielle dans le domaine de la science translationnelle et de la réglementation internationale, dont 20 ans dans le domaine des thérapies basées sur les cellules stromales. Il est

actuellement directeur de la commercialisation au sein du conseil d'administration de la Société internationale de thérapie cellulaire et génique (ISCT) et siège aux comités de l'Alliance for Regenerative Medicine (ARM) et du Health and Environmental Sciences Institute (HESI). Plus récemment, le Dr Ting a fait partie de l'équipe de direction d'Athersys, une société de thérapie cellulaire en phase clinique cotée au Nasdaq. En tant que vice-président de la médecine régénérative et chef des programmes cardiopulmonaires, il était responsable de toutes les étapes du développement, du laboratoire au chevet du patient, pour les programmes cardiovasculaires et pulmonaires avec le produit de thérapie cellulaire le plus avancé d'Athersys, MultiStem®, un produit allogénique à base de cellules souches dérivées de la moelle osseuse adulte. Avant de rejoindre Athersys, le Dr Ting était chercheur principal et chef du groupe de dépistage des nouveaux inhibiteurs à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IMCB) de l'Université nationale de Singapour, qui identifiait de nouvelles cibles thérapeutiques grâce à un dépistage à haut débit. Le Dr Ting a obtenu son doctorat en biologie cellulaire à l'université Johns Hopkins et sa licence en biologie au Amherst College.

- **Anne Leselbaum, MD (représentant permanent de Clinical Drug Development S.L.) (55) (CMO).** Le Dr Leselbaum apporte trois décennies d'expérience dans le développement clinique international stratégique, les opérations cliniques et les affaires médicales. Elle a directement géré plus de 10 études cliniques (de la phase I à la phase III) impliquant plus de 3 500 patients et 350 sites en Europe, dans les Amériques et en Asie-Océanie. Elle a également dirigé des interactions cliniques et réglementaires avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Cela concerne un certain nombre de produits, notamment des vaccins et des thérapies cellulaires, depuis l'activité de pré-investigation de nouveaux médicaments (IND) jusqu'au dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché (MAA).

Le Dr Leselbaum était récemment vice-président du développement clinique chez Aelix Therapeutics, où il dirigeait le développement clinique de nouveaux vaccins contre le VIH. Avant cela, le Dr Leselbaum était directrice du développement clinique chez Tigenix. Elle était responsable du développement et de la mise en œuvre du développement clinique du produit de thérapie cellulaire allogénique de Tigenix, Alofisel, pour le traitement des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn. Elle a également occupé des postes de direction au sein des sociétés pharmaceutiques internationales Almirall et Ipsen. Le Dr Leselbaum a obtenu son diplôme de médecine à Paris René Descartes (Paris V), en France.

- **Anne-Sophie Lebrun, (38) (COO).** Le Dr Lebrun a rejoint Bone Therapeutics en 2010 et a ensuite occupé plusieurs postes aux responsabilités croissantes. Elle occupe actuellement le poste de chef des opérations et de directrice adjointe de la production et supervise toutes les activités de fabrication et de logistique du pipeline de thérapie cellulaire de la société. Elle joue un rôle déterminant dans l'optimisation de la plateforme allogénique ALLOB de Bone Therapeutics pour en faire un produit de thérapie cellulaire évolutif et prêt à l'emploi. Auparavant, en tant que consultante en technologie chez Amaris Consulting, le Dr Lebrun a conseillé un fabricant mondial de vaccins sur l'assurance qualité de ses processus complexes de bioproduction. Le Dr Lebrun a obtenu un diplôme de bioingénieur en chimie et bio-industrie et un doctorat en sciences agronomiques, tous deux à l'Université catholique de Louvain (UCL).

5.5.3 Opération

Le Comité exécutif se réunit régulièrement chaque fois que cela est nécessaire à son bon fonctionnement.

Le CEO et le CFO ont été nommés administrateurs exécutifs de la société et peuvent être révoqués par le Conseil d'administration de la société. Le CEO et le CFO sont chargés par le Conseil d'administration de la gestion quotidienne de la Société.

5.6 Systèmes de contrôle interne et de gestion des risques

5.6.1 Mécanisme interne

Le rôle des directeurs exécutifs et du comité exécutif est de développer et de maintenir un système de contrôle adéquat pour garantir :

- la réalisation des objectifs de l'entreprise ;
- la fiabilité de l'information financière ;
- le respect des lois et règlements applicables ;
- surveiller l'impact interne et externe des risques identifiés par ses comités, ainsi que la gestion des risques identifiés.

Le Comité d'audit joue un rôle d'orientation, de supervision et de contrôle à l'égard des directeurs exécutifs et du Comité exécutif, en ce qui concerne le développement, le maintien et l'exécution des contrôles internes :

- assiste le conseil d'administration en ce qui concerne les questions de contrôle en général ;
- agit comme interface entre le conseil d'administration et les auditeurs externes de la société.

Aucun rôle d'audit interne n'a été attribué à l'heure actuelle car la taille de l'entreprise ne justifie pas un rôle permanent à cet égard - les activités typiques d'audit interne seront externalisées de temps à autre, le comité d'audit déterminant la fréquence de ces audits et sélectionnant les sujets à traiter.

En 2015, la Société a pris des mesures pour améliorer les contrôles et l'efficacité du processus de paiement et a mis en place des outils permettant un suivi budgétaire plus détaillé.

Sur la base des observations faites par les auditeurs externes en ce qui concerne le processus de paie, le processus d'avances de trésorerie récupérables, le processus de dépenses et le processus de capitalisation des coûts de R&D, un plan d'action a été établi pour une mise en œuvre dans le courant de 2016.

Un nouveau processus de budgétisation a été mis en place. Il a été demandé à chaque département de fournir un budget distinct qui a ensuite été intégré dans un budget global de l'entreprise. La nouvelle procédure budgétaire a été conçue pour renforcer l'implication des départements de l'entreprise en fournissant une prévision plus précise des dépenses à un niveau plus granulaire. Un rapport mensuel des dépenses réelles a également été mis en place afin que chaque département puisse suivre ses dépenses par rapport à son budget, créant ainsi un niveau supplémentaire de conscience des coûts.

La société a amélioré son ERP avec l'intégration du nouveau système ERP pour la formalisation des bons de commande et l'approbation des commandes et des factures.

5.6.2 Gestion des risques financiers

5.6.2.1 Gestion du risque de liquidité

La société gère le risque de liquidité en surveillant continuellement les flux de trésorerie prévus et réels, et en faisant correspondre les profils d'échéance des actifs et passifs financiers.

Les principales sources actuelles de rentrées de fonds de la société sont obtenues par des augmentations de capital, des subventions, des prêts du gouvernement et, le cas échéant, des prêts de banques commerciales pour financer les besoins à long terme (investissements dans les infrastructures). L'un des principaux objectifs

du conseil d'administration et des directeurs exécutifs est de veiller à ce que la société reste suffisamment financée pour répondre à ses besoins immédiats et à moyen terme.

Si cela s'avère nécessaire et approprié, la société s'assure de disposer de facilités d'emprunt à court terme pour couvrir les besoins de trésorerie à court terme.

5.6.2.2 Gestion du risque de taux d'intérêt

La société a un risque de taux d'intérêt limité sur les investissements à long terme - les prêts accordés par les organismes d'investissement régionaux, mais aussi les remboursements indépendants du chiffre d'affaires (30%) liés aux RCA conclus à partir de 2009, portent des taux d'intérêt fixes. Le groupe ne procède actuellement à aucune couverture.

5.6.2.3 Risque de crédit

La société estime que son risque de crédit, en ce qui concerne les créances, est limité car, à l'heure actuelle, la quasi-totalité de ses créances sont détenues par des institutions publiques. La trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les dépôts à court terme sont placés auprès de banques et d'institutions financières de grande réputation.

Le risque de crédit maximum, auquel le Groupe est théoriquement exposé à la date du bilan, est la valeur comptable des actifs financiers. A la fin de la période de référence, aucun actif financier n'était en souffrance, par conséquent aucun actif financier n'a fait l'objet d'une dépréciation.

5.6.2.4 Risque de change

La société n'est actuellement exposée à aucun risque de change significatif.

Toutefois, si la société conclut des accords de collaboration à long terme avec des tiers pour lesquels les revenus sont exprimés dans une devise étrangère, la société pourrait dans ce cas envisager de conclure un accord de couverture pour couvrir ce risque de change (dans le cas où les dépenses correspondantes sont prévues en monnaie locale). La société surveillera également l'exposition à cet égard après l'établissement de sa filiale américaine. Actuellement, il n'y a pas d'exposition significative en USD.

5.6.3 *Contrôles, supervision et actions correctives*

Au sein du Conseil d'administration, une réunion stratégique annuelle est organisée :

- La direction présente des plans stratégiques pour les différents aspects de l'entreprise ;
- Le conseil d'administration examine ces plans et choisit entre les options stratégiques lorsque cela est nécessaire ;
- Le conseil d'administration examine régulièrement la validité des options stratégiques choisies et les réoriente si nécessaire.

Les directeurs exécutifs développent un plan financier à long terme (minimum de 3 ans) incorporant la stratégie décidée - ce plan est mis à jour régulièrement pour le maintenir en ligne avec les plans stratégiques.

Les directeurs exécutifs élaborent un budget annuel qui est approuvé par le conseil d'administration et qui est suivi de près pendant l'année. Les écarts sont signalés au conseil d'administration et des mesures correctives sont prises si nécessaire.

La société a mis en place un système ERP pour soutenir sa gestion financière et logistique. Ce système sera évalué à intervalles réguliers pour déterminer dans quelle mesure il répond aux besoins de l'organisation. Le

cas échéant, le système sera mis à niveau pour répondre à de nouveaux besoins ou pour renforcer les contrôles.

En général, la supervision et le contrôle des opérations de la société sont effectués de manière permanente/quotidienne à tous les niveaux de la société. En règle générale, les déviations sont signalées à tout moment au niveau de supervision.

5.7 Réglementation sur les 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, les actionnaires, les membres de la direction et les employés, ou l'apparence d'une telle utilisation.

Ces dispositions prohibitives et le contrôle de leur respect ont pour objectif premier de protéger le marché. Les opérations d'initiés s'attaquent à l'essence même du marché. Si les initiés ont la possibilité de réaliser des profits sur la base d'informations privilégiées (ou même s'ils en ont la simple impression), les investisseurs se détourneront du marché. Une baisse d'intérêt peut affecter la liquidité des actions cotées et empêcher un 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 la stricte obligation de traiter cette information de manière confidentielle et n'est pas autorisé à négocier les instruments financiers de la société auxquels cette information privilégiée se rapporte.

La Société tient une liste de toutes les personnes (employés ou personnes travaillant autrement pour la Société) ayant (eu) accès, de manière régulière ou occasionnelle, à des informations privilégiées. La Société mettra régulièrement à jour cette liste et la transmettra à la FSMA chaque fois que la FSMA lui demandera de le faire.

5.8 Rapport sur les rémunérations

La Société se conforme à la nouvelle loi du 28 avril 2020. Cette nouvelle loi combine les nouvelles règles qui ont été introduites dans le droit belge des sociétés, en mettant en œuvre la directive 2017/828 de l'UE en ce qui concerne l'encouragement de l'engagement à long terme des actionnaires.

5.8.1 Procédure

Le comité de nomination et de rémunération (ou Remco), mis en place par le conseil d'administration, est chargé de définir une politique de rémunération pour les administrateurs exécutifs et non exécutifs.

5.8.1.1 Directeurs

Les membres du conseil d'administration sont rémunérés sur la base d'un exercice de benchmarking effectué régulièrement par le Remco avec d'autres sociétés comparables afin de s'assurer que cette rémunération est juste, raisonnable et compétitive et qu'elle est suffisante pour attirer, retenir et motiver les administrateurs de la société. À cet égard, le Remco et le Conseil d'administration partagent l'avis que tous les membres du Conseil d'administration, qu'ils soient indépendants ou non, devraient recevoir une rémunération fixe égale. Pour le président et les présidents des comités, le conseil a proposé une rémunération supplémentaire.

Sans préjudice des pouvoirs conférés par la loi à l'assemblée des actionnaires, le conseil d'administration peut fixer et réviser à intervalles réguliers les règles et le niveau de rémunération de ses administrateurs.

5.8.1.2 Les directeurs exécutifs et le comité exécutif

La rémunération des administrateurs exécutifs et la rémunération des membres du Comité exécutif sont déterminées par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération, suite aux recommandations des administrateurs exécutifs (sauf en ce qui concerne leur propre rémunération). La Société s'efforce d'offrir une rémunération compétitive au sein du secteur.

5.8.2 *Politique de rémunération*

5.8.2.1 Rémunération de l'administrateur

La rémunération des administrateurs est déterminée par l'assemblée générale des actionnaires sur proposition du conseil d'administration, sur la base des recommandations formulées par le comité de nomination et de rémunération. La politique de rémunération suivante est en place pour la rémunération des administrateurs non exécutifs.

Les administrateurs non exécutifs ont reçu une rémunération fixe en contrepartie de leur appartenance au Conseil d'administration et aux comités.

Le comité de nomination et de rémunération recommande le niveau de rémunération des administrateurs non exécutifs, sous réserve de l'approbation du conseil d'administration et, ensuite, de l'assemblée des actionnaires. Le Comité de nomination et de rémunération compare la rémunération des administrateurs à celle d'autres sociétés du même secteur pour s'assurer qu'elle est compétitive. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'administration et à ses différents comités.

L'assemblée générale décide de maintenir la résolution approuvée en 2016 concernant la rémunération des administrateurs non exécutifs, comme suit : une rémunération annuelle fixe pour les membres du conseil d'administration de 20 000 € ; une rémunération annuelle supplémentaire pour le président du conseil d'administration de 20 000 € ; et une rémunération annuelle supplémentaire pour la participation à chaque comité du conseil d'administration de 5 000 € pour les membres du comité et de 10 000 € pour le président du comité.

L'assemblée des actionnaires décide également d'approuver la proposition du Comité de nomination et de rémunération de la Société d'octroyer chaque année : 6 666 droits de souscription au président du conseil d'administration ; 1 000 droits de souscription à chaque administrateur non exécutif de la Société ; 500 droits de souscription à chaque président de comité ou sous-comité ; ainsi que 500 droits de souscription supplémentaires à tout administrateur chargé d'un mandat spécial au sein du conseil d'administration. L'assemblée des actionnaires confirme que l'octroi de droits de souscription ne peut être considéré comme une rémunération variable. Toute modification de ces droits sera soumise à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires. Les administrateurs exécutifs ne recevront aucune rémunération spécifique en contrepartie de leur appartenance au Conseil d'administration.

La rémunération totale des administrateurs non exécutifs pour 2020 s'élève à 150 000 €. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la rémunération par administrateur indépendant.

Nom, fonction	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)		Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Correction de	Variable
	Rémunération de base	Jetons de présence	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle					
Innoste S.A., avec comme représentant permanent Jean Stéphane	50,000	/	/	/	/	/	/	50,000	100%	0%
Claudia D'Augusta	30,000	/	/	/	/	/	/	30,000	100%	0%
Castanea Management SARL avec comme représentant permanent Damian Marron	25,000	/	/	/	/	/	/	25,000	100%	0%
Jean-Paul Prieels	25,000	/	/	/	/	/	/	25,000	100%	0%
ClearSteer Consulting LLC avec son représentant permanent Gloria Matthews	20,000	/	/	/	/	/	/	20,000	100%	0%
Total	150,000	/	/	/	/	/	/	150,000	100%	0%

Tous les administrateurs ont droit au remboursement des dépenses réellement engagées pour participer aux réunions du conseil d'administration.

Il n'existe aucun prêt en cours de la Société aux membres du Conseil d'administration. Il n'existe aucun contrat de travail ou de service prévoyant des périodes de préavis ou des indemnités entre la Société et les administrateurs non exécutifs.

En outre, tout accord, conclu ou prolongé à partir du 3 mai 2010, entre la société et un administrateur non exécutif, qui prévoirait une rémunération variable, doit être soumis à l'approbation de la prochaine assemblée annuelle des actionnaires.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des positions significatives d'actions détenues directement ou indirectement au 31 décembre 2020 par les Membres Non Exécutifs du Conseil d'Administration. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes mentionnées ci-dessous.

Directeurs non exécutifs	Actions	
	Numéro	%*
Innoste S.A., avec comme représentant permanent Jean Stéphane	47,038	0.27%
<i>calculé comme le pourcentage de toutes les actions et bons de souscription en circulation (17 703 722, soit 16 478 168 actions et 1 225 554 bons de souscription) à la date du document.</i>		

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principales conditions des plans de warrants ainsi que des informations relatives à l'exercice 2020 concernant les membres non exécutifs du Conseil d'administration :

NomPosition ³³	Condition principale des plans de mandat					Informations relatives à l'exercice 2020		
	ID du plan	Date d'attribution	Date d'acquisition des droits	Période de conservation	Période d'exercice	A) Nombre d'options acquises ; B) Valeur au prix d'exercice (€)	A) Nombre d'options exercées ; B) Date de l'exercice	Nombre d'options expirées
Jean Stéphane, Président	Plan A	28-02-19	1/3 au 28-02-2020/3 au 28-02-2021/3 au 28-02-2022	-	28-02-2019 - 28/02/2029	A) 6 666B) 4,11	-	-
Jean Stéphane, Président	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 14,332B) 2,74	-	-
Claudia D'Augusta, directrice	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 3 000B) 2,74	-	-
Jean-Paul Prieels, directeur	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 3 000 ³⁴ B) 2,74	-	-
Damian Marron, Directeur	Plan A	28-02-19	1/3 au 28-02-2020/3 au 28-02-2021/3 au 28-02-2022	-	28-02-2019 - 28/02/2029	A) 666B) 4.11	-	-
Damian Marron, Directeur	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 2 000B) 2,74	-	-
Gloria Matthews, directrice	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 2 000B) 2,74	-	-

5.8.2.2 Rémunération du CEO et des autres administrateurs exécutifs et du Comité exécutif

5.8.2.2.1 Politique de rémunération

L'enveloppe de rémunération applicable en 2020 pour les administrateurs exécutifs et les membres du comité exécutif est conforme aux niveaux de rémunération des entreprises comparables pour ces fonctions.

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

- La société souhaite offrir une rémunération compétitive sur le marché pour permettre le recrutement, la rétention et la motivation de professionnels experts et qualifiés, compte tenu de l'étendue de leurs responsabilités.
- La rémunération sera structurée de manière à permettre de lier une partie appropriée de la rémunération aux performances individuelles et aux performances de la société et à aligner autant que possible l'intérêt de l'individu sur l'intérêt de la société et de ses actionnaires.

³³ Veuillez noter que les warrants ont été offerts à la société du représentant nommé dans le tableau, ce qui est le cas pour Jean Stéphane, Damian Marron et Gloria Matthews.

³⁴ Jean-Paul Prieels a refusé les mandats en février 2021.

- À cette fin, des indicateurs de performance clés (d'entreprise et individuels) sont convenus à l'avance. Ces indicateurs peuvent être de nature opérationnelle ou financière (progrès dans les programmes cliniques et précliniques, gestion financière des paramètres financiers clés, réalisation de collaborations ou conclusion de nouvelles subventions, activités de relations avec les investisseurs, questions de conformité et approbations réglementaires et réussite des audits). La période d'évaluation est alignée sur l'année fiscale. Les pondérations de chaque facteur de performance appliqué en 2020 sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Facteur de performance	Poids
Finances (position de trésorerie en fin d'année, gestion du budget, développement de la stratégie de financement)	35%
Développement commercial et élaboration de la stratégie de commercialisation (accord commercial, partenariat scientifique)	30%
Progression des essais cliniques (délais de recrutement, initiations et activations de sites)	25%
Développement de la stratégie réglementaire	10%

- La rémunération variable sera en partie versée en espèces et en partie sous forme d'actions, de warrants ou d'autres instruments permettant d'acquérir des actions dans le cadre de programmes qui seront approuvés par l'assemblée annuelle des actionnaires. Pour l'année 2020, 100% de la rémunération variable du CEO et des autres membres du comité exécutif a été payée en espèces.
- La rémunération variable ne sera versée que si les indicateurs de performance clés convenus à l'avance sont effectivement atteints. Le comité de rémunération évaluera la réalisation des critères de performance et fera une proposition au conseil d'administration concernant la rémunération variable.
- La rémunération variable maximale est fixée à [50% * salaire de base] pour le CEO. Pour les autres administrateurs exécutifs, la rémunération variable maximale est fixée entre [20% et 30% * salaire de base] en fonction des postes.
- Les statuts de la Société permettent explicitement de déroger à ce qui a été défini à l'article 7:91 du Code belge des sociétés et associations (par décision de l'assemblée générale date : 5 février 2015). L'article 7:91 stipule que : " Sauf disposition contraire des statuts ou approbation expresse de l'assemblée générale, au moins un quart de la rémunération variable d'un administrateur exécutif d'une société cotée en bourse doit être basé sur des critères de performance prédéterminés et objectivement mesurables sur une période d'au moins deux ans, et un autre quart doit être basé sur des critères prédéterminés et objectivement mesurables sur une période d'au moins trois ans ".
- Conformément à l'article 7:149 du Code belge des sociétés et des associations, qui s'applique aux accords avec les dirigeants conclus ou prolongés après le 3 mai 2010, tout accord de ce type qui comprend une disposition prévoyant une indemnité de départ supérieure à 12 mois de rémunération ou, sur avis motivé du comité de nomination et de rémunération, supérieure à 18 mois, doit être soumis à l'approbation préalable de la prochaine assemblée annuelle des actionnaires. Toute proposition d'octroi d'une indemnité de départ plus élevée doit être communiquée au comité d'entreprise (ou à d'autres organes ou personnes désignés représentant les travailleurs, si ce comité n'existe pas ; c'est-à-dire les représentants des travailleurs au sein du comité pour la prévention et la

protection sur le lieu de travail ou, en l'absence de ce comité, à la délégation syndicale) au moins trente jours avant la publication de l'avis de convocation de la prochaine assemblée générale annuelle des actionnaires, qui peut alors donner son avis à l'assemblée générale annuelle des actionnaires, au plus tard le jour de la publication de l'avis de convocation de l'assemblée générale annuelle des actionnaires. Cet avis est publié sur le site Internet de la société.

- Conformément à l'article 7:90 du Code belge des sociétés et des associations, les critères d'octroi d'une rémunération variable aux dirigeants doivent, à partir du 1er janvier 2011, être inclus dans les dispositions contractuelles ou autres régissant la relation juridique concernée. La rémunération variable ne peut être versée que si les jalons de la période de référence ont été atteints. Si les obligations susmentionnées ne sont pas respectées, la rémunération variable ne peut être prise en compte pour le calcul de l'indemnité de départ.
- La société ne prévoit actuellement aucun plan de pension spécifique, ni pour le CEO ni pour les autres membres du Comité exécutif, à l'exception des membres salariés tels qu'Anne-Sophie Lebrun et Anthony Ting.

Conformément à l'article 3:6 du Code belge des sociétés et des associations, le présent rapport de rémunération comprend le montant de la rémunération et des autres avantages accordés au CEO de la société, sur une base ventilée.

Nom, fonction	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)		Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Correction de	Variable
	Rémunération de base	Rémunération des administrateurs	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle					
Miguel Forte, PDG	300,000	/	19,900	112,500	/	/	/	432,400	74%	26%

Les autres avantages comprennent le remboursement des frais de transport et des factures de téléphone.

La variable à un an est un bonus basé sur les indicateurs de performance clés mentionnés ci-dessus. La rémunération variable maximale est fixée à [50 % * salaire de base] pour le PDG. Pour l'année 2020, la performance du PDG a été fixée à 75 %.

Suite à sa démission en tant que PDG, il a été convenu que Thomas Lienard continuerait à apporter son soutien à la société jusqu'au 17 juin 2020. Pour ces services, un montant total de €134,610 a été payé pour la période du 1er janvier 2020 au 17 juin 2020.

Conformément à l'article 3:6 du Code belge des sociétés et des associations, ce rapport de rémunération comprend également le montant de la rémunération et des autres avantages accordés aux autres membres du Comité exécutif de la société, sur une base ventilée.

Le comité exécutif (à l'exclusion du PDG) en place en 2020 était le suivant :

- Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek, directeur financier ;
- Venture Advanced Therapies Limited, représentée par Stefanos Theoharis, CBO, à partir du 26 mars 2020 ;
- Benoit Moreaux SRL, représentée par Benoit Moreaux, COO jusqu'au 13 novembre 2020 ;
- Zam Consulting SRL, représentée par Olivier Godeaux, CMO ;
- Lebon Regulatory Science Strategy, représentée par Linda Lebon, CRO, jusqu'au 30 septembre 2020 ;
- Anne-Sophie Lebrun, COO, à partir du 1er août 2020.

Actuellement, tous les membres du Comité exécutif (à l'exception d'Anne-Sophie Lebrun et d'Anthony Ting) sont engagés sur la base d'un contrat de service. Les contrats avec tous les membres du Comité exécutif peuvent être résiliés à tout moment, sous réserve de certaines périodes de préavis convenues au préalable et n'excédant pas 12 mois, qui peuvent, à la discrétion de la Société, être remplacées par un paiement compensatoire correspondant.

Veillez trouver le montant de la rémunération sur une base ventilée pour les autres membres du Comité exécutif :

Nom, fonction	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)		Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Correction de	Variable
	Rémunération de base	Rémunération des administrateurs	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle					
Autres membres du comité exécutif	861,000	/	46,000	153,000	/	/	/	1,060,000	86%	14%

Le variable d'un an est un bonus basé sur les indicateurs clés de performance mentionnés ci-dessus. La rémunération variable maximale est fixée entre [20 % et 30 % * salaire de base] en fonction des postes. Pour l'année 2020, la performance moyenne du Comité exécutif (à l'exception du PDG) a été fixée à 89 %.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principales conditions des plans de warrants ainsi que des informations relatives à l'exercice 2020 concernant les membres du Comité exécutif :

NomPosition	Condition principale des plans de mandat					Informations relatives à l'exercice 2020		
	ID du plan	Date d'attribution	Date d'acquisition des droits	Période de conservation	Période d'exercice	A) Nombre d'options acquises ; B) Valeur au prix d'exercice (€)	A) Nombre d'options exercées ; B) Date de l'exercice.	Nombre d'options expirées
Miguel Forte, PDG	Plan 2020	29-05-20	29-05-20	-	30/05/2023 - 29/05/2027	A) 51 724B) 2,74	-	-
Miguel Forte, PDG	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 58.000B) 2,55	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan A	28-02-19	1/3 au 28-02-2020/3 au 28-02-2021/3 au 28-02-2022	-	28-02-2019 - 28/02/2029	A) 24 000B) 4,11	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan 2020	29-05-20	29-05-20	-	30/05/2023 - 29/05/2027	A) 12 000B) 2,74	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 7 500B) 2,55	-	-
Olivier Godeaux, CMO	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 5 000B) 2,55	-	-
Stefanos Theoharis, CBO	Plan 2020	23-12-20	23-12-20	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 5 000B) 2,55	-	-

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des positions significatives des actions détenues directement ou indirectement au 31 décembre 2020 par les autres Membres du Comité exécutif. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes mentionnées ci-dessous.

Membre du comité exécutif	Actions	
	Numéro	%*
Finsys Management SRL	2,880	0.02%
<i>calculé comme le pourcentage de toutes les actions et bons de souscription en circulation (17 703 722, soit 16 478 168 actions et 1 225 554 bons de souscription) à la date du document.</i>		

6 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES

6.1 Général

Chaque membre du comité exécutif et chaque administrateur doit s'efforcer d'organiser ses affaires personnelles afin d'éviter les conflits d'intérêts directs et indirects avec la société. La charte de gouvernance d'entreprise de la Société contient des procédures spécifiques lorsque des conflits potentiels pourraient apparaître.

6.2 Conflits d'intérêts des administrateurs

Il y a conflit d'intérêts lorsque l'administrateur a un intérêt financier direct ou indirect opposé à celui de la société. Conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations, l'administrateur d'une société anonyme qui "*a, directement ou indirectement, un intérêt de nature économique dans une décision ou une opération relevant du Conseil d'administration*" est tenu de suivre une procédure particulière. Si les membres du Conseil d'administration ou du Comité exécutif ou leurs représentants permanents sont confrontés à d'éventuels conflits d'intérêts découlant d'une décision ou d'une opération de la société, ils doivent en informer le Président du Conseil d'administration dans les meilleurs délais. Les intérêts conflictuels comprennent les intérêts patrimoniaux, les intérêts fonctionnels ou politiques ou les intérêts impliquant des membres de la famille (jusqu'au deuxième degré).

Si l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations est applicable, le membre du Conseil d'administration concerné doit s'abstenir de participer aux délibérations et au vote concernant les points de l'ordre du jour concernés par ce conflit d'intérêts. Vous trouverez ci-dessous un aperçu des réunions du Conseil d'administration au cours desquelles la procédure de conflit d'intérêts a été appliquée.

6.2.1 Conseil d'administration du 11 février 2020

Avant d'aborder les points à l'ordre du jour, le Conseil a pris acte du fait que, conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et des associations :

- mC4Tx SPRL, représentée par M. Miguel Forte et Finsys Management SPRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek, administrateurs de la Société, déclare avoir un intérêt financier direct ou indirect, en conflit avec certaines décisions relevant des pouvoirs du conseil d'administration, notamment en ce qui concerne le point 8 de l'ordre du jour en ce qui concerne les discussions relatives à la structure RH de la Société et l'approbation des recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération (CNR) concernant le plan de bonus pour 2019 et les objectifs pour 2020.

Ces membres du conseil d'administration étaient présents à la réunion mais n'ont pas pris part aux délibérations et aux résolutions pour lesquelles ils avaient un conflit d'intérêts.

Les autres administrateurs de la Société présents comme indiqué ci-dessus, ont chacun déclaré ne pas avoir d'intérêt financier direct ou indirect en conflit avec les décisions à prendre.

Justification de la décision à prendre :

Le Conseil estime que les discussions concernant l'évaluation de la performance en 2019 et la détermination des objectifs pour 2020 sont conformes à l'orientation stratégique de la Société et sont dans l'intérêt de la Société.

Conséquences financières pour la société :

L'impact financier exact de la décision sur la société est résumé dans le dossier financier des administrateurs.

Délibérations et décisions :

Évaluation des objectifs de 2019 et des objectifs de 2020 :

Le comité de nomination et de rémunération ("CNR") présente les objectifs 2020 pour le CEO. Le conseil d'administration examine et approuve la version finale une fois diffusée par le CEO.

En ce qui concerne les objectifs de 2019, et sur la base des recommandations du CNR, le Conseil décide que :

- Le directeur financier a atteint 75 % de ses objectifs.
- Le CTMO a atteint 80 % de ses objectifs.
- L'OCM a atteint 80 % de ses objectifs.

En ce qui concerne le plan d'options sur actions, le Conseil d'administration décide d'approuver la préparation d'un plan qui sera attribué au CEO et au CFO conformément et dans les proportions prévues par les engagements antérieurs de la société à cet égard.

6.2.2 Conseil d'administration du 5 mai 2020

Avant d'aborder les points à l'ordre du jour, le conseil d'administration reconnaît que, conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et des associations :

- Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek, administrateur de la Société, déclare avoir un intérêt financier direct ou indirect, entrant en conflit avec certaines décisions relevant des pouvoirs du conseil d'administration, notamment en ce qui concerne le point 4 de l'ordre du jour en ce qu'il concerne l'approbation de l'octroi de SOP à Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek et étant le CFO de la Société, dans le cadre du capital autorisé sur la base de l'autorisation de 0,6% approuvée lors de l'assemblée générale de 2019.
- mC4Tx SRL, représentée par M. Miguel Forte, administrateur de la Société, déclare qu'il pourrait avoir un intérêt financier direct ou indirect, entrant en conflit avec certaines décisions qui relèvent des pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne le point 4 de l'ordre du jour, car il concerne l'approbation de l'octroi de SOP à mC4Tx SRL, représentée par M. Miguel Forte et étant le PDG de la Société, dans le cadre du capital autorisé sur la base de l'autorisation de 0,6% approuvée lors de l'Assemblée générale de 2019.

Justification de la décision à prendre :

Le conseil d'administration estime que l'octroi de SOP incite le CEO et le CFO et est donc dans l'intérêt de la société.

Conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations, le commissaire de la Société, Deloitte Réviseurs d'Entreprises SC SRL, représenté par Julie Delforge, recevra une copie du procès-verbal du Conseil d'administration et l'extrait de ce procès-verbal relatif au conflit d'intérêts sera ajouté dans le rapport annuel des administrateurs relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2020 de la Société.

Ces membres du conseil sont présents à la réunion, mais ne prennent pas part aux délibérations ou aux résolutions pour lesquelles ils ont un conflit d'intérêts.

Les autres administrateurs de la Société, présents comme indiqué ci-dessus, déclarent chacun ne pas avoir d'intérêt financier direct ou indirect en conflit avec les décisions à prendre.

Délibérations et décisions :

Le Conseil a pris note des termes et conditions du Plan SOP 2020, dont une copie a été distribuée au Conseil avant la réunion, et a APPROUVE le Plan SOP 2020, sous réserve de sa finalisation.

Sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération et comme suggéré le 18 décembre 2019, le Conseil d'administration a résolu d'accorder des droits de souscription (" SOP ") soumis aux termes et conditions du Plan SOP 2020 aux personnes suivantes et dans les proportions suivantes :

Bénéficiaire	Nombre de SOP à octroyer	Date de l'offre
mC4Tx SRL, représentée par M. Miguel Forte (CEO)	51,724	Mai 2020
Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek (CFO)	12,000	Mai 2020
TOTAL	63,724	

Cet octroi de SOP se fera dans le cadre du capital autorisé de la Société sur la base de l'autorisation de 0,6% (+/- 65 000 SOP) approuvée lors de l'Assemblée générale de 2019 et sera considéré comme une rémunération fixe.

Nonobstant l'article 5.6 du Plan SOP 2020, le Conseil a décidé que le SOP accordé à mC4Tx SRL et Finsys Management SRL peut être transféré aux administrateurs de ces sociétés les représentant dans l'exécution des services fournis par ces sociétés à Bone Therapeutics. Tout autre transfert *inter vivos* du SOP couvert par l'article 5.6 du Plan SOP 2020, y compris le transfert d'une personne physique à un autre bénéficiaire reste exclu.

La décision du Conseil (i) d'accorder le SOP à mC4Tx SRL et Finsys Management SRL dans les proportions et les conditions exposées ci-dessus et (ii) d'autoriser le transfert du SOP accordé à mC4Tx SRL et Finsys Management SRL aux administrateurs de ces sociétés les représentant dans l'exécution des services fournis par ces sociétés à la Société est soumise à l'émission effective du SOP.

Le Conseil d'administration a APPROUVE l'exécution du Plan SOP 2020, sous réserve de la finalisation de la documentation, notamment :

- le plan SOP 2020 ; et
- le rapport spécial établi par le conseil d'administration conformément à l'article 7:180 *juncto*, 7:191 du Code belge des sociétés et associations ;
- le projet de rapport Deloitte.

Sous réserve de la recommandation du Comité de nomination et de rémunération, le Conseil a donné pouvoir à M. Miguel Forte et M. Jean-Luc Vandebroek de finaliser, modifier et signer la documentation du Conseil au nom et pour le compte du Conseil, y compris la signature de l'acte chez le notaire.

6.2.3 *Conseil d'administration du 29 octobre 2020*

Les administrateurs de la Société, présents comme indiqué ci-dessus, ont chacun déclaré ne pas avoir d'intérêts financiers directs ou indirects en conflit avec les décisions à prendre. A l'exception de Finsys Management représenté par Jean-Luc Vandebroek.

Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek, administrateur de la Société, déclare avoir un intérêt financier direct ou indirect, en conflit avec certaines décisions relevant des pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne le point 3 de l'ordre du jour relatif à l'approbation de l'octroi de SOP à Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek et étant le CFO de la Société, dans le cadre du capital autorisé sur la base de l'autorisation de 0,6% approuvée par l'Assemblée générale de 2020.

Justification de la décision à prendre :

Le conseil d'administration estime que l'octroi de SOP incite le CFO et est donc dans l'intérêt de la société.

Délibérations et décisions :

Le Conseil a discuté de la proposition du RemCo du 25 août 2020 pour l'attribution de warrants dans le cadre du plan SOP tel qu'approuvé par l'assemblée des actionnaires du 10 juin 2020. Il a été proposé d'émettre et d'attribuer 99 832 warrants comme suit :

- Conseil : (23 332)
 - 2019-2020 : 11 666 (Président 6 666 - Administrateur : 1 000 - Président Remco/Audit : 500)
 - 2020-2021 : 11 666 (Président 6 666 - Administrateur : 1 000 - Président Remco/Audit : 500)
- Gestion + conseiller : (76 500)
 - PDG : 58 000
 - DIRECTEUR FINANCIER : 7 500
 - CMO : 5 000
 - CBO : 5 000
 - Conseiller externe : 1 000

Le Conseil a décidé à l'unanimité d'accorder et d'attribuer les bons de souscription comme recommandé par RemCo, ce qui est conforme à l'autorisation donnée par l'assemblée des actionnaires le 10 juin 2020.

Le Conseil a en outre décidé à l'unanimité que la date d'offre des warrants sera le 10e jour après la réalisation de la levée de fonds. Les warrants seront émis dans le cadre du capital autorisé de la

Société, tel qu'autorisé par l'assemblée générale des actionnaires en 2020. Le conseil a donc décidé de demander à mC4Tx SRL, représentée par M. Miguel Forte et Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek de finaliser les projets de rapports du conseil relatifs à l'émission des warrants et à la suppression du droit préférentiel de souscription et de prendre toute autre mesure requise ou utile pour l'émission et l'offre des nouveaux warrants.

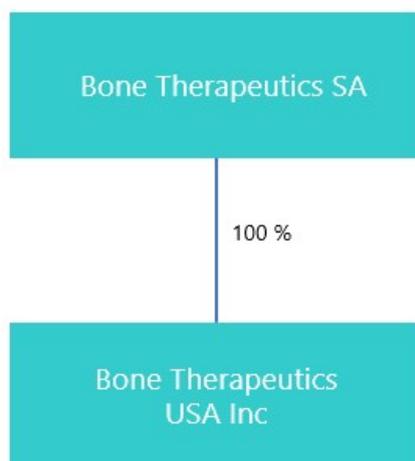
Le Conseil a en outre décidé de donner une procuration spéciale à M. Miguel Forte et à Finsys Management SRL, représentée par M. Jean-Luc Vandebroek, pour signer tous les rapports, actes, accords et autres documents nécessaires (y compris les projets de rapports du Conseil et l'acte notarié) pour réaliser l'attribution et l'émission des warrants, et leur offre effective aux bénéficiaires.

6.3 Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'administration et du Comité exécutif et transactions entre parties liées

À l'heure actuelle, à la connaissance de la Société, aucun des autres membres du Conseil d'administration n'a de conflit d'intérêts au sens de l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations qui n'a pas été divulgué au Conseil d'administration. En dehors des conflits potentiels liés aux questions de rémunération, la Société ne prévoit pas d'autres conflits d'intérêts potentiels dans un avenir proche.

6.4 Transactions entre parties liées

A la date du présent document de référence, la société a les sociétés affiliées suivantes :



6.4.1 Transactions avec Bone Therapeutics USA Inc.

Au cours des années 2020 et 2021, les dépenses liées à toutes les activités exécutées par Bone Therapeutics USA Inc. ont été refacturées à la Société le 30 juin 2021.

6.4.2 Transactions avec la Région wallonne

En raison de la relation du gouvernement (c'est-à-dire la Région wallonne) avec certains actionnaires du Groupe et de l'ampleur du financement reçu, le Groupe estime que le gouvernement est une partie liée. Au total, à ce jour, un montant de € 35,81 millions a été accordé par la Région wallonne sous forme d'avances récupérables, de subventions de brevets et d'autres subventions opérationnelles (2020 : € 35,54 millions). À côté des subventions publiques, les organismes publics ont accordé des prêts au Groupe pour un montant total de € 3,97 millions (€ 3,97 millions en 2020).

6.4.3 *Transactions avec le comité exécutif*

Il n'y a pas de transactions avec le Comité exécutif.

Pour des informations sur la rémunération du Comité exécutif, voir la section 5.7.2.2 "Rémunération du CEO et des autres administrateurs exécutifs et du Comité exécutif".

6.5 Transactions avec les affiliés

L'article 7:97 du Code belge des sociétés et associations prévoit une procédure spéciale qui doit être suivie pour les transactions avec les sociétés affiliées ou les filiales de Bone Therapeutics. Cette procédure ne s'applique pas aux décisions ou aux transactions qui sont conclues dans le cours normal des affaires aux conditions habituelles du marché ou aux décisions et aux transactions dont la valeur ne dépasse pas un pour cent des actifs nets consolidés des sociétés.

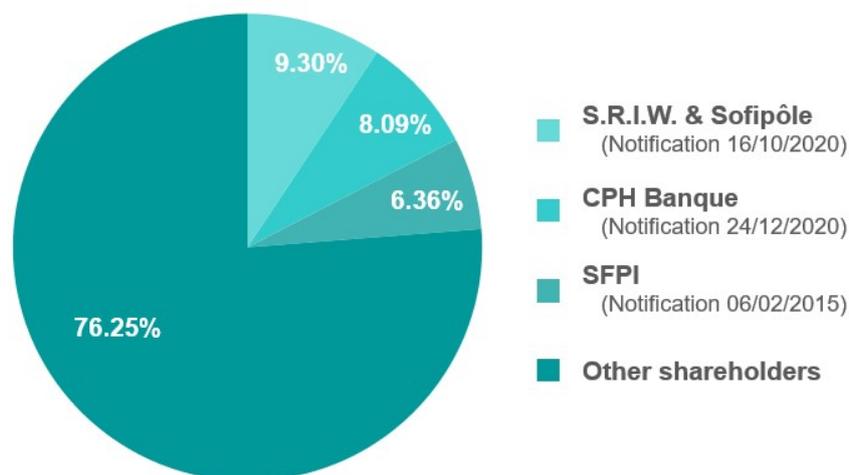
7 ACTIONS ET ACTIONNAIRES

7.1 Actionnaires

À la date du présent document, il existe 16 478 168 actions représentant un capital social total de la Société de 3 812 557,67 €. Il n'y a que des actions ordinaires, et il n'y a pas de droits spéciaux attachés à aucune des actions ordinaires, ni de droits spéciaux d'actionnaire pour aucun des actionnaires de la Société.

Le total des warrants exerçables est de 225 554 warrants pour les membres du comité exécutif, les consultants et les membres du conseil d'administration, 800 000 warrants pour la BEI et 200 000 warrants pour Patronale Life, qui donnent le droit de souscrire à un nombre égal d'actions. Cela représente un total de 1 225 554 warrants.

Le graphique ³⁵ci-dessous fournit une vue d'ensemble des actionnaires qui ont notifié à la Société leur propriété de titres de la Société. Cet aperçu est basé sur la déclaration de transparence la plus récente soumise à la Société.



7.2 Historique du capital depuis l'introduction en bourse - Augmentation de capital et émission d'actions

Le 5 février 2015, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire suite à la réalisation de l'introduction en bourse de la Société, pour un montant de 6 077 750 € avec émission de 2 012 500 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 16 € par action (dont 3,02 en capital social et 12,98 en prime d'émission). La prime d'émission globale s'est élevée à 26 122 250,00 €. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à € 16.544.052,63 et était représenté par 5.470.740 actions.

Le 5 février 2015, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire suite à la conversion des obligations convertibles, d'un montant de € 3 252 657,78 avec émission de 1 077 039 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de € 9,61 par action (dont 3,02 en capital social et 6,59 de prime d'émission).

³⁵ Dénominateur pour S.R.I.W. & Sofipole = 12.069.287, dénominateur pour CPH Banque = 16.478.168 et dénominateur pour SFPI = 6.549.779.

La prime d'émission globale s'est élevée à € 7.097.342,22. Après l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à € 19.796.710,41 et était représenté par 6.547.779 actions.

Le 10 février 2015, le capital social a été augmenté par apport en numéraire suite à l'exercice du droit de souscription sur-allocation, pour un montant de 911 662,50 € avec émission de 301 875 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 16 € par action (dont 3,02 en capital social et 12,98 en prime d'émission). La prime d'émission globale s'est élevée à € 3.918.337,50. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élevait à € 20.708.372,90, représenté par 6.849.654 actions.

Le 30 octobre 2017, le capital social a été diminué par une incorporation de pertes d'un montant de 6 045 571,41 € sans réduction de parts sociales.

Le 7 mars 2018, un montant total de 19,45 millions d'euros de capital engagé a été souscrit.

Le 9 mars 2018, suite à l'exercice de bons de souscription d'obligations et à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 1 210 754 € avec émission de 565 773 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 4 791 588.

D'avril 2018 à juin 2018, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 464 215 € avec émission de 216 923 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 1 413 251.

Le 9 juillet 2018, le capital social a été diminué par une incorporation de pertes d'un montant de 4 830 335,13 € sans réduction de parts sociales.

De juillet 2018 à décembre 2018, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de € 1 051 076 avec émission de 678 196 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 4 608 258.

De janvier 2019 à juin 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 968 552 € avec émission de 641 425 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 1 313 907.

Via le Placement privé du 27 juin 2019, la Société a levé 5,0 millions d'euros et placé 1 351 352 nouvelles actions auprès d'investisseurs institutionnels actuels et nouveaux en Belgique. Le capital social a été augmenté de 2 040 542 €. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 2.959.458. Après l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élève à € 15 540 605 et est représenté par 10 303 323 actions.

De juillet 2019 au 12 décembre 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 479 218 € avec émission de 317 363 actions et s'élève à 16 019 823,16 € et est représenté par 10 620 686 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 595 732 €.

Le 12 décembre 2019, la Société a décidé de réduire son capital social par l'incorporation des pertes. Après l'opération, le capital social s'élève à 5 427 597,19 €.

Le 18 décembre 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 26 116,08 € avec émission de 51 208 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 136 378,31 €.

Le 29 janvier 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 80 699,85 € avec émission de 158 235 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 451 774,60 €.

Le 26 février 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 61 311,18 € avec émission de 120 218 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 393 671,85 €.

Le 25 mars 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 79 592,64 € avec émission de 156 064 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 320 397,19 €.

Le 30 avril 2020, suite à la conversion immédiate des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 203 302,32 € avec émission de 398 632 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 796 697,15 €.

Le 7 mai 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 80 629,47 € avec émission de 158 097 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 306 864,56.

Le 21 août 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 100 332,81 € avec émission de 196 731 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 312 154,16.

Le 8 octobre 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 106 802,16 € avec émission de 209 416 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 280 691,85.

Via le Placement privé du 15 décembre 2020, la Société a levé 9,92 millions d'euros et placé 4 408 881 nouvelles actions auprès d'investisseurs institutionnels actuels et nouveaux en Belgique. Le capital social a été augmenté de 2 248 529 €. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à €7.671.471. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de la Société s'élève à €8.414.913 et est représenté par 16.478.168 actions.

Le 26 février 2021, la Société a décidé de réduire son capital social par l'incorporation des pertes. Après l'opération, le capital social s'élève à 3 812 557,67 €.

Date	Transaction	Nombre et catégorie d'actions émises	Prix d'émission par action (€), y compris la prime d'émission	Augmentation/diminution du capital (€)	Capital social après transaction (€)	Nombre total d'actions après l'augmentation de capital
05/02/2015	Augmentation de capital	2 012 500	16	6 077 750	16 544 052.63	5 470 740
05/02/2015	Augmentation de capital	1 077 039	9,61	3 252 657.78	19 796 710.41	6 547 779
10/02/2015	Augmentation de capital	301 875	16	911 662.50	20 708 372.90	6 849 654
30/10/2017	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-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
04/2018 – 06/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	216 923	8,66 (prix d'émission moyen)	94 872.62	16 337 770.93	7 632 350
09/07/2018	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-4 830 335.13	11 507 435.80	7 632 350

07/2018 – 12/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	678 196	8,30 (prix d'émission moyen)	1 024 076	12 531 511.76	8 310 546
01/2019 – 06/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	641 425	3,56 (prix d'émission moyen)	968 552	13 500 063.51	8 951 971
01/07/2019	Augmentation de capital	1 351 352	3.70	2 040 542	15 540 605.03	10 303 323
10/07/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	49 522	3,79 (prix d'émission moyen)	74 778	15 615 383.25	10 352 845
21/08/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	93 952	3,51 (prix d'émission moyen)	141 868	15 757 250.77	10 446 797
11/09/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	33 200	3,54 (prix d'émission moyen)	50 132	15 807 382.77	10 479 997
14/11/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	140 689	3,13 (prix d'émission moyen)	212 440	16 019 823.16	10 620 686
12/12/2019	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-10 592 225.97	5 427 597.19	10 620 686
18/12/2019	Augmentation/c onversion du capital obligations convertibles	51 208	3,17 (prix d'émission moyen)	26 116	5 453 713 27	10 671 894
29/01/2020	Augmentation/c onversion du capital obligations convertibles	158 235	3,37 (prix d'émission moyen)	80 700	5 534 413.12	10 830 129
26/02/2020	Augmentation/c onversion du capital obligations convertibles	120 218	3,78 (prix d'émission moyen)	61 311	5 595 724.30	10 950 347
25/03/2020	Augmentation/c onversion du capital obligations convertibles	156 064	2,79 (prix d'émission moyen)	79 593	5 675 316.94	11 106 411
30/04/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	398 632	2,51 (prix d'émission moyen)	203 302.32	5 878 619.26	11.505.043
07/05/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	158 097	2,45 (prix d'émission moyen)	80 629.47	5.959.248.73	11.663.140
21/08/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	196 731	2,10 (prix d'émission moyen)	100 332.81	6 059 581.54	11 859 871
08/10/2020	Augmentation de capital / conversion	209 416	1,85 (prix d'émission moyen)	106 802.16	6 166 383.70	12 069 287

d'obligations convertibles						
15/12/2020	Augmentation de capital	4 408 881	2,25	2 248 529	8 414 913.01	16 478 168
26/02/2021	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-4 602 355.34	3 812 557.67	16 478 168

7.3 Plans de warrants

7.3.1 Plans de warrants émis

La société a actuellement 3 plans de droits de souscription en cours pour ses employés (membres du conseil d'administration, membres du comité exécutif et consultants) :

Le 24 février 2014, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 113 760 droits de souscription pour les employés, consultants et administrateurs (plan A). A la date du Document, 87 998 droits de souscription ont été accordés et acceptés. L'Assemblée générale ordinaire du 10 juin 2020 a pris acte du nombre de droits de souscription du plan A encore disponibles pour l'octroi, soit 25 761 droits de souscription et a décidé d'annuler lesdits droits de souscription résiduels.

Le 28 mai 2020, le Conseil d'administration de la Société a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 69 978 droits de souscription pour les employés, les membres de la direction et les administrateurs (plan 2020/05).

Le 23 décembre 2020, le Conseil d'administration de la Société a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 99 832 droits de souscription pour les employés, les membres de la direction et les administrateurs (plan 2020/12).

À la date du présent document, les droits de souscription suivants sont en circulation conformément au plan susmentionné :

Plan	Total
PDG	109 724
DIRECTEUR FINANCIER	43 500
CBO	5 000
Consultant	5 000
Membres du conseil d'administration	29 330
Ancien CMO	5 000
Ancien PDG	28 000
Total	225 554

Le 23 août 2021, l'assemblée générale extraordinaire de la société a émis des bons de souscription à la BEI et à Patronale Life.

Plan	Total
Banque européenne d'investissement	800 000
Patronale Life NV	200 000
Total	1 000 000

7.3.2 Résumé des plans de warrants en cours

Les termes et conditions pertinents du **plan de warrants A** existant de la société sont présentés ci-dessous :

- **Acquisition des droits** : 1/3 au premier anniversaire de l'attribution des warrants, 1/3 au deuxième anniversaire de l'attribution et 1/3 au troisième anniversaire de l'attribution, à condition que le bénéficiaire travaille pour la société. Les warrants seront immédiatement acquis en cas de changement de contrôle, d'offre publique initiale ou d'offre publique d'achat.
- **Période d'exercice** : une fois acquis, les warrants peuvent être exercés à tout moment en dehors de la période fermée (telle que déterminée dans le Dealing Code de la Société), mais pas plus tard que 10 ans après la création de ces warrants.
- **Prix d'exercice** : le prix d'exercice sera déterminé par le Conseil d'administration de la Société, conformément aux règles applicables aux sociétés cotées.
 - au cours de clôture de l'action du jour précédant le jour de l'offre ; ou
 - le prix moyen de l'action sur les 30 jours civils précédant la date de l'offre.
- **Durée** : dix ans. Tous les bons de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de dix ans à compter de leur création deviennent nuls et non avenue.

Les conditions pertinentes du **plan de bons de souscription d'actions 2020 de la société de mai et décembre** sont présentées ci-dessous :

- **Acquisition des droits** : Les Warrants seront acquis au Bénéficiaire dès leur acceptation par le Bénéficiaire (sans autre condition), c'est-à-dire dès réception par la Société du formulaire d'acceptation dûment complété dans le délai imparti.
- **Période d'exercice** : les Warrants ne pourront être exercés avant le premier jour de la quatrième année civile suivant l'Offre et après le dernier jour de la dixième année suivant la date d'émission (la " Période d'exercice ").
- **Prix d'exercice** : le prix d'exercice sera déterminé par le Conseil d'administration de la Société, conformément aux règles applicables aux sociétés cotées.
 - au cours de clôture de l'action du jour précédant le jour de l'offre ; ou
 - le prix moyen de l'action sur les 30 jours civils précédant la date de l'offre.
- **Durée** : sept ans. Tous les bons de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de sept ans à compter de leur création deviennent nuls et non avenue.

Les conditions pertinentes du **plan de warrants** existant de la société **pour le droit de souscription de la BEI** sont exposées ci-dessous :

- **Prix de souscription** : Le prix de souscription est égal à 0,01 € par droit de souscription de la BEI (et compensé par une commission d'arrangement du même montant versée par Bone Therapeutics à la BEI).
- **Date d'échéance** : Les droits de souscription de la BEI ont une durée de vie définie de cinq (5) ans. Toutefois, Bone Therapeutics s'engage à émettre des droits de souscription identiques d'une durée de vie de cinq (5) ans après la date d'expiration.

- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice de chaque droit de souscription de la BEI sera égal au plus bas des deux montants suivants : (i) la moyenne des cours de clôture des actions de la Société pendant les trente (30) jours précédant l'authentification de la souscription inconditionnelle des droits de souscription de la BEI et (ii) le cours de clôture de l'action Bone Therapeutics le jour précédant l'authentification de la souscription inconditionnelle des droits de souscription de la BEI.
- **Période d'exercice** : Les droits de souscription de la BEI peuvent être exercés à partir de la première des deux dates suivantes : (i) la survenance d'un cas de remboursement anticipé volontaire ou obligatoire et (ii) six mois avant l'échéance d'une tranche, jusqu'à l'échéance.
- **Autres** : Dans les cas où le bénéficiaire a le droit de transférer les droits de souscription de la BEI, la Société, son agent ou ses actionnaires (dans cet ordre), a un droit de premier refus pour racheter les droits de souscription de la BEI aux mêmes conditions.

Les conditions pertinentes du **plan de warrants** existant de la Société **pour le droit de souscription viager Patronale** sont présentées ci-dessous :

- **Prix de la souscription** : Le prix de la souscription est égal à 0,01 € par droit de souscription Patronale Life.
- **Date d'échéance** : Les droits de souscription Patronale Vie ont une durée de vie définie de cinq (5) ans.
- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice de chaque droit de souscription Patronale Life sera égal au plus bas (i) de la moyenne des cours de clôture des actions de la Société pendant les trente (30) jours précédant la notariation de la souscription inconditionnelle des droits de souscription Patronale Life et (ii) du cours de clôture de l'action Bone Therapeutics le jour précédant la notariation de la souscription inconditionnelle des droits de souscription Patronale Life.
- **Période d'exercice** : Les droits de souscription de Patronale Life peuvent être exercés à partir de la première des deux dates suivantes : (i) la survenance d'un événement de remboursement anticipé volontaire ou obligatoire et (ii) six mois avant l'échéance d'une tranche, jusqu'à l'échéance.
- **Autres** : Dans les cas où le Bénéficiaire a le droit de transférer les droits de souscription viagers Patronale, la Société, son agent ou ses actionnaires (dans cet ordre), a un droit de premier refus pour racheter les droits de souscription viagers Patronale aux mêmes termes et conditions.

8 RÉSUMÉ DES INFORMATIONS DIVULGUÉES EN VERTU DU RÈGLEMENT (UE) N° 596/2014.

Les informations suivantes sont un résumé des informations privilégiées qui ont été divulguées en vertu de la réglementation sur les abus de marché au cours des 12 derniers mois et qui sont pertinentes à la date du document de la société :

Résultats cliniques :

Le 14 octobre 2020, le produit de thérapie cellulaire allogénique de Bone Therapeutics, ALLOB, présente un taux de fusion de 90 % à 24 mois dans une étude de phase IIa sur la fusion vertébrale lombaire.

Le 20 octobre 2020, Bone Therapeutics a atteint 50 % de patients traités dans l'étude pivotale de phase III sur l'arthrose du genou JTA-004 en cours.

Le 22 décembre 2020, Bone Therapeutics a terminé le recrutement et le traitement des patients dans l'étude pivotale de phase III JTA-004 sur l'arthrose du genou.

Le 12 janvier 2021, Bone Therapeutics a annoncé que la société avait traité le premier patient de l'étude ALLOB de phase IIb sur les fractures du tibia.

Le 19 juillet 2021, Bone Therapeutics a fait le point sur l'avancement des études cliniques.

Le 30 août 2021, Bone Therapeutics annonce les premiers résultats de l'étude de phase III sur l'arthrose du genou avec son viscosupplément amélioré JTA-004.

Situation de trésorerie :

Le 30 octobre 2020, Bone Therapeutics a fourni une mise à jour des activités du troisième trimestre 2020.

Le 16 décembre 2020, Bone Therapeutics a annoncé la clôture du placement privé.

Le 20 janvier 2021, Bone Therapeutics a fourni une mise à jour des activités du quatrième trimestre 2020 et des perspectives pour 2021.

Le 29 avril 2021, Bone Therapeutics a annoncé les résultats de l'exercice 2020.

Le 26 mai 2021, Bone therapeutics a fourni une mise à jour des activités du premier trimestre 2021.

Le 1er juillet 2021, Bone Therapeutics a annoncé que la société avait obtenu un prêt de 16 millions d'euros de la BEI pour accélérer le développement clinique et commercial de traitements orthopédiques innovants.

Le 27 juillet 2021, Bone Therapeutics a annoncé que la société avait accepté un règlement final avec la FSMA concernant les problèmes de communication des études cliniques en 2016 et 2017.

Le 27 août 2021, Bone Therapeutics renforce sa structure financière avec la mise en œuvre de son accord de financement avec la Banque européenne d'investissement.

Le 8 septembre 2021, Bone Therapeutics publie les résultats du premier semestre 2021.

Entreprise :

Le 5 octobre 2020, Bone Therapeutics, Link Health et Pregene pour développer et commercialiser la plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique ALLON en Chine et en Asie du Sud-Est.

Le 29 octobre 2020, Bone Therapeutics et Catalent ont signé des accords pour rationaliser la production du produit de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB.

Le 16 novembre 2020, Bone Therapeutics a annoncé la finalisation de l'acquisition de sa filiale de fabrication de thérapies cellulaires SCTS par Catalent.

Le 14 janvier 2021, Bone Therapeutics et Rigenrand ont signé un partenariat pour le développement de procédés de thérapie cellulaire.

Le 27 juillet 2021, Bone Therapeutics accepte un règlement final avec la FSMA concernant les problèmes de communication des études cliniques en 2016 et 2017.

Le 21 septembre 2021, Bone Therapeutics nomme Lieve Creten au poste de directeur financier par intérim.

9 ANNEXE A - ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

Abréviations

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et de la santé (belge)
AR(s)	Avance(s) récupérable(s)
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product (Médicaments de Thérapie Innovante)
BLA	Demande de licence de produits biologiques
β-TCP	β -phosphate tricalcique
BMP	Protéine morphogénétique osseuse
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CCRO	Chef des services cliniques et de réglementation
CEO	Chief Executive Officer (Chef de la direction)
CFO	Chief Financial Officer (Chef de la direction financière)
CHU	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
CMO	Chief Medical Officer (Chef de la direction médicale)
CTA	Demande d'essai clinique
DBM	Matrice osseuse déminéralisée
EFDR/FEDER	European Regional Development Fund (<i>Fonds Européen de Développement Régional</i>)
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne de Médicaments)
FDA	Food and Drug Administration (aux États-Unis)
FSMA	Autorité des <i>services et marchés financiers</i> en Belgique (<i>Autorité des services et marchés financiers</i>)
PCGR	Principes comptables généralement admis (belges)
GIE	Groupement d'Intérêt Economique
HA	Acide hyaluronique
hAEC	Cellule épithéliale amniotique humaine
HCTS	Hepatic Cell Therapy Support SA
IF	Fusion vertébrale
AI	Intra-articulaire
IFRS	Normes internationales d'information financière
IND	Demande de drogue nouvelle de recherche (aux États-Unis)
IRD	Maladies rhumatismales inflammatoires
KOA	Ostéoarthrose du genou
MMA	Demande d'autorisation de mise sur le marché
MSC	Cellules souches mésenchymateuses
MW	Poids moléculaire
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
NU	Non-Union (fracture)

OA	Ostéoarthrose
ODD	Désignation de médicament orphelin
ON	Ostéonécrose
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PME	Petites et moyennes entreprises
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTH	Hormone para thyroïdienne
PWTC	<i>Plateforme Wallonne de la Thérapie Cellulaire</i> (Plateforme wallonne de thérapie cellulaire)
rh	humain recombinant
SCTS	Skeletal Cell Therapy Support SA
SISE	<i>Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies SA</i>
THA	Arthroplastie totale de la hanche
UE	Union européenne
ULB	<i>Université libre de Bruxelles</i>
ULg	<i>Université de Liège</i>

Définitions

Accord PME	La convention en date du 24 avril 2014 entre la Région wallonne et le Groupement d'Intérêt Economique BOCEGO (composé de la Société et du SCTS) (BOCEGO).
Actionnaire important	Un actionnaire détenant au moins 5% du capital social.
Administrateur	Membre du Conseil d'administration
Administrateurs exécutifs	Administrateurs chargés de la gestion journalière de la Société.
Administrateurs non exécutifs	Les administrateurs qui ne sont pas chargés de la gestion quotidienne de la Société.
Allogénique	Dit pour les tissus ou les cellules lorsque le donneur est différent du receveur (c.-à-d. le patient).
Autologue	Dit pour les tissus ou cellules lorsque le donneur est le même que le receveur (c.-à-d. le patient).
Autorité compétente (Agence de réglementation)	Organisation nationale qui réglemente les médicaments à usage humain conformément aux directives européennes et au droit national. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains nécessitent l'autorisation de l'autorité compétente.
Banque de tissus	Entité autorisée, accréditée ou réglementée en vertu d'une loi fédérale ou d'un État à se livrer à la récupération, au dépistage, aux essais, au traitement, à l'entreposage ou à la distribution de matériel biologique humain. La Société a obtenu une licence de banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain autologue et une licence de banque de tissus pour la manipulation en collaboration avec des banques de tissus hospitalières de matériel biologique humain allogénique.
Biovigilance (HME)	Le processus de surveillance, de notification et de prévention de tous les risques associés à l'utilisation thérapeutique de produits

	dérivés de matériel biologique humain, conformément à la loi belge (telle que publiée le 12 décembre 2003 et modifiée le 17 juillet 2017).
Bons de souscription	Bons de souscription émis par la Société.
Bons de souscription d'obligations	Les 19 bons de souscription d'obligations attachés à chaque OC.
BPF (Bonnes pratiques de fabrication)	Tarte de l'assurance de la qualité qui assure que les produits sont constamment fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité appropriées à l'usage auquel ils sont destinés.
Cellules souches mésenchymateuses	Cellules souches multipotentes qui peuvent se transformer en types de cellules telles que les cellules osseuses, les cellules cartilagineuses, les cellules adipeuses, etc.
Charte de gouvernance d'entreprise	La charte de gouvernance d'entreprise de la Société.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Code (belge) de gouvernance d'entreprise	Le code belge tel que publié le 9 décembre 2004 par le Comité belge de gouvernance d'entreprise et tel que modifié le 12 mars 2009.
Code belge des sociétés et des associations	<i>Code des sociétés et des associations</i> édicté par la loi belge du 23 mars 2019 portant application du code belge des sociétés et des associations, tel qu'applicable à la Société à compter du 24 juin 2019 suite à la publication au Moniteur belge de l'approbation par l'assemblée générale extraordinaire du jj. 12 juin 2019 pour adhérer au Code belge des sociétés et des associations.
Comité d'audit	Le comité d'audit mis en place par le conseil d'administration.
Comité de nomination et de rémunération	Le comité de nomination et de rémunération de la Société mis en place par le conseil d'administration.
Comité d'éthique	Comité établi qui s'assure que la recherche menée dans un hôpital respecte les principes moraux et éthiques. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains nécessitent l'avis favorable du comité d'éthique.
Conseil d'administration	Le conseil d'administration de la Société.
Comité exécutif	L'équipe est composée du chef de la direction, du chef des finances, du DAF, du DRCC, du CMO et du directeur des opérations cliniques.
Désignation de médicament orphelin	Statut particulier d'un médicament mis au point pour le traitement d'une maladie rare ou d'une affection médicale. Cela permet au produit d'obtenir l'exclusivité lors de sa mise sur le marché et crée une valeur ajoutée (par exemple, une approbation de commercialisation plus facile, des périodes d'exclusivité prolongées, une réduction des frais, etc.) Ce statut a été obtenu pour PREOB et ALLOB en ostéonécrose de la tête fémorale par l'EMA et la FDA.
Directive 2004/23/CE	Loi européenne relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
Document de référence	Le présent document de référence, ainsi que tout complément éventuel à celui-ci.
Euronext Bruxelles	Le marché réglementé géré par Euronext Brussels SA/NV.
Euronext Paris	Le marché réglementé géré par Euronext Paris SA.
Exemption pour les hôpitaux	Permet aux hôpitaux et aux médecins de fournir des produits classifiés ATMP aux patients, par exemple, en cas de besoin médical

	non satisfait élevé parce qu'il n'existe aucune alternative ATMP autorisée. Ces produits sont fabriqués sur mesure pour un patient individuel, préparés sur une base non routinière et utilisés dans le même État membre dans un hôpital sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin.
Ex vivo	Se déroule à l'extérieur de l'organisme.
Fracture avec retard de consolidation	Une condition médicale définie comme une fracture qui ne s'est pas unie dans un laps de temps qui serait considéré comme adéquat pour la guérison osseuse.
Fracture non-union	Affection médicale caractérisée par une incapacité à réaliser une union osseuse dans un délai de 6 à 9 mois, car tous les processus de réparation ont cessé, ce qui nécessite une intervention chirurgicale supplémentaire.
Fusion vertébrale	Intervention chirurgicale qui consiste à ponter deux vertèbres ou plus pour obtenir la fusion d'une partie instable de la colonne vertébrale ou pour immobiliser un segment douloureux du mouvement vertébral.
GIE BOCEGO	Groupement d'Intérêt Economique BOCEGO, qui consiste en un regroupement de la Société et SCTS.
Groupe	La Société et SCTS.
HCTS (Hepatic Cell Therapy Support SA)	Société anonyme de droit belge, ayant son siège social avenue Georges Lemaitre 62, 6041 Gosselies et inscrite au registre des personnes morales sous le numéro 0841.727.891.
Homéostasie	Processus d'autorégulation par lequel les systèmes biologiques tendent à maintenir la stabilité interne.
Licence ULB-028	L'accord de licence en vertu duquel la Société (et ses sociétés affiliées) a obtenu une licence exclusive et mondiale dans le domaine des applications squelettiques et dentaires sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028.
Loi sur les valeurs mobilières	La loi Securities Act of 1933 des États-Unis, dans sa version modifiée.
Maladies rhumatismales inflammatoires	Maladies auto-immunes caractérisées par une inflammation et une perte de fonction des muscles, des articulations, des os et d'autres tissus produisant des symptômes tels que douleur, enflure et raideur (ex. ostéoarthrite, arthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...)
Matrice	Les matrices en orthopédie sont des implants chirurgicaux qui remplacent et/ou renforcent les tissus musculosquelettiques blessés. En plus d'assurer l'intégrité structurelle, les matrices forment un substrat pour la croissance des cellules. Les matrices sont composés de matériaux naturels dérivés d'autogreffes, d'allogreffes, de xéno-greffes ou de plantes, synthétisés à partir de polymères synthétiques, de céramiques ou de métaux, ou sont un composite des matériaux précités.
Médicament de thérapie innovante	Médicaments à usage humain basés sur la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire (classification EMA 1394/2007).
MXB	Un produit à matrice cellulaire combinée de Bone Therapeutics pour les grands défauts osseux et les applications maxillo-faciales.
Nouvelles actions	Les actions nouvelles initialement offertes dans le cadre du Placement, y compris les actions nouvelles offertes à la suite de l'exercice possible de l'Option d'Augmentation.

OC	Les obligations convertibles de premier rang non garanties émises par la Société le 7 mars 2018.
Offre	Un appel public à l'épargne en Belgique et en France auprès d'investisseurs particuliers et un placement privé auprès de certains investisseurs institutionnels dans certaines juridictions en dehors des États-Unis, conformément au Regulation S du Securities Act.
Ostéoarthrose	Une maladie dégénérative des articulations.
Ostéoblaste	Cellule de formation d'os.
Ostéocyte	Cellule terminale de formation osseuse noyée dans une matrice osseuse minéralisée.
Ostéogenèse	La capacité de produire de nouveaux os
Ostéonécrose (de la hanche)	Affection médicale caractérisée par la mort des cellules osseuses et la perte des éléments de la moelle osseuse associés. Il s'agit d'une affection douloureuse dans laquelle l'articulation dégénère progressivement, entraînant finalement l'affaissement de la tête fémorale.
Ostéosynthèse	Procédure chirurgicale réalisée pour stabiliser une fracture par des dispositifs mécaniques tels que des plaques métalliques, des broches, des tiges, des fils ou des vis.
Orthobiologie	Substances (p. ex., facteurs de croissance) naturellement présentes dans le corps humain, qui sont utilisées comme médicament (à des concentrations plus élevées) pour améliorer la guérison osseuse.
Pharmacovigilance	Processus de collecte, de surveillance et d'évaluation des événements indésirables dans les essais cliniques à des fins d'innocuité.
Phase I/IIA	Une étude pilote de validation de principe, la première chez l'homme, dans le cadre de laquelle le produit sera administré pour la première fois à des humains et les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase IIA	Une étude pilote de validation de principe dans laquelle le produit a déjà été administré à des humains — en général dans une autre indication — et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase IIB	Une étude pilote de validation de principe dans laquelle le produit a déjà été administré à des humains — en général dans une autre indication — et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase III	Une étude pivot dans laquelle le produit s'est déjà révélé sûr et efficace dans l'indication et dont l'innocuité et l'efficacité seront confirmées chez un plus grand nombre de patients.
Phase IV	Études effectuées après la commercialisation du produit afin de recueillir de l'information sur les effets du médicament dans diverses populations et sur tout effet secondaire associé à son utilisation à long terme.
Polyarthrite rhumatoïde	Maladie inflammatoire systémique chronique affectant les articulations.
Président	Le président du conseil d'administration
Région	La Région wallonne
Réglementation	Lois et règlements réglementaires applicables.

<i>Scoliose</i>	Une condition médicale qui cause une courbure anormale de la colonne vertébrale.
<i>Skeletal Cell Therapy Support SA</i>	Société anonyme de droit belge, ayant son siège social avenue Georges Lemaitre 62, 6041 Gosselies et inscrite au registre des personnes morales sous le numéro 0841.570.812.
<i>Société</i>	Bone Therapeutics SA.
<i>Société d'Infrastructures, de Services et d'Énergies SA</i>	Société anonyme de droit belge, ayant son siège social avenue Georges Lemaitre 62, 6041 Gosselies et immatriculée au registre des personnes morales sous le numéro 0841.727.101.
<i>Spondylolisthésis</i>	Affection dans laquelle une ou plusieurs vertèbres glissent hors de leur place sur la vertèbre au-dessus et au-dessous de celle-ci.
<i>Sténose</i>	Un rétrécissement d'un canal ou d'un vaisseau... Dans ce document, la sténose spinale est le rétrécissement des espaces dans la colonne vertébrale (colonne vertébrale) qui provoque une pression sur la moelle épinière et les nerfs.
<i>Subventions aux brevets</i>	Les subventions accordées par la Région et, dans une moindre mesure, par la Commission européenne, pour financer partiellement les demandes de brevets de la Société.
<i>Subsides de recherche et subventions de recherche</i>	Les subventions et subsides accordés par la Région, et dans une moindre mesure par la Commission Européenne, pour financer partiellement les programmes de recherche et développement de la Société.
<i>Technologie JTA</i>	Combleurs de vides osseux à base d'hyaluronane et viscosuppléments améliorés pour l'arthrose (y compris JTA-004 et JTA NEXT)
<i>Tiers payeur</i>	Établissement ou entreprise qui rembourse aux fournisseurs de soins de santé les services rendus à un tiers (c.-à-d. le patient).
<i>Viscosupplémentation</i>	Traitement par injection intra-articulaire de préparations à base d'hyaluronane qui absorbent les chocs et assurent la lubrification afin de diminuer la douleur et améliorer la mobilité.