

Rapport de gestion du conseil d'administration à l'assemblée générale de Nyxoah SA sur les comptes annuels statutaires arrêtés au 31 décembre 2021

Chers actionnaires,

Nous avons le plaisir de vous présenter notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2021 et de vous soumettre pour approbation les comptes annuels statutaires arrêtés au 31 décembre 2021.

1. Aperçu des activités

La Société opère dans le secteur des technologies médicales. Elle se concentre sur le développement et la commercialisation de solutions et de services innovants visant à traiter le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil, ou SAOS. La principale solution de la Société est le système Genio, une thérapie de stimulation du nerf hypoglosse peu invasive, de nouvelle génération ayant obtenu le marquage « CE », centrée sur le patient pour traiter le SAOS modéré à sévère. Le SAOS est le trouble respiratoire du sommeil le plus courant au monde, qui est associé à un risque de mortalité et de comorbidités plus élevé, dont les maladies cardiovasculaires, la dépression et les accidents vasculaires cérébraux. La plateforme technologique novatrice de la Société est un dispositif de HGNS totalement innovant conçu pour traiter le SAOS grâce à une stimulation bilatérale, qui garde les voies respiratoires ouvertes pour une nuit de sommeil reposante. La Société a commencé à générer des revenus en juillet 2020 grâce à la vente du système Genio en Europe, et elle procède actuellement à son étude pivot DREAM afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Elle continue de développer un ensemble substantiel de preuves cliniques pour appuyer davantage la proposition de valeur forte du système Genio et sa capacité à améliorer la santé et la qualité de vie des patients atteints du SAOS.

Le SAOS survient lorsque les muscles et tissus mous de la gorge et de la langue se relâchent et s'affaissent dans les voies respiratoires du patient. Il entraîne une obstruction qui bloque temporairement la respiration pendant le sommeil. Pour les patients souffrant de SAOS, les voies respiratoires sont ainsi partiellement ou totalement bloquées, ce qui limite le flux d'air qui alimente les poumons et empêche une oxygénation suffisante du sang. Dans le monde, près de 425 millions de personnes entre 30 et 69 ans souffrent d'un SAOS modéré à sévère. Cette maladie chronique a un impact négatif sur la santé et sur la qualité de vie des patients.

La littérature scientifique publiée estime qu'il y a aujourd'hui près de 24,5 millions de personnes affectées par un SAOS modéré à sévère sur nos premiers marchés-cibles en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Selon la littérature scientifique publiée, nous considérons qu'environ 2,7 millions de patients sont diagnostiqués chaque année dans ces pays et que pour près de 80 % d'entre eux, un dispositif de ventilation en pression positive continue - ou CPAP - est prescrit. La littérature scientifique publiée évoque un taux de non-observance de la CPAP se situant entre 29 et 83 %. Sur la base de telles données, pour calculer le marché potentiel pour le système Genio en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, nous estimons que près de 35 % des patients pour lesquels une CPAP est prescrite ne suivent pas la thérapie. De plus, certains patients présentent des caractéristiques anatomiques telles, notamment un indice de masse corporelle ou des dépôts adipeux importants sur la langue, qu'ils ne peuvent bénéficier de l'HGNS. De ce fait, nous considérons que près de 70 % des patients pour lesquels nous constatons une non-observance sont éligibles pour l'HGNS compte tenu de leurs caractéristiques anatomiques. Le marché potentiel total pour le système Genio en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande serait donc d'au moins 520.000 patients, ce qui représente une opportunité commerciale de près de 11 milliards de dollars sur la base du prix actuel que nous offrons

pour le système Genio. Nous prévoyons par ailleurs de nous lancer sur le marché des États-Unis, en supposant que nous recevions l'autorisation de mise sur le marché sur ce territoire. Selon la littérature scientifique publiée, près de 23,7 millions de personnes y souffriraient d'un SAOS modéré à sévère. Sur la base d'hypothèses similaires à celles exposées ci-dessus, nous estimons que le marché potentiel serait de 510.000 patients aux États-Unis, ce qui représente une opportunité commerciale de près de 10 milliards de dollars sur la base du prix actuel que nous offrons pour le système Genio.

La thérapie de première ligne habituellement prescrite aux patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère est la CPAP. La CPAP consiste à propulser de l'air à pression constante ou automatisée dans les voies respiratoires supérieures grâce à un masque (nasal ou facial) que le patient doit porter lorsqu'il dort. Malgré son efficacité prouvée, la CPAP a été associée à de nombreuses limitations, ce qui rend l'observance très difficile. Les traitements de deuxième ligne, comme les orthèses mandibulaires, sont plus adaptés au traitement du SAOS léger à modéré. D'autres thérapies, comme les procédures chirurgicales traitant l'anatomie, sont très invasives. Au cours de ces dernières années, la technologie de neurostimulation est apparue comme une thérapie de deuxième ligne viable pour les patients souffrant de SAOS modéré à sévère. Cette technologie tire profit de la stimulation du nerf hypoglosse qui active le muscle génioglosse, ce qui engendre une protrusion vers l'avant de la langue. Les thérapies HGNS ont fait leurs preuves en termes d'innocuité et d'efficacité comme traitement pour le SAOS modéré à sévère. Les systèmes concurrents au système Genio impliquent de nombreuses incisions et des composants implantables, notamment un générateur de pulsations implantable doté d'une batterie et d'une ou plusieurs sondes. En outre, les systèmes concurrents excluent un sous-groupe substantiel de patients souffrant de SAOS. Les patients souffrant de SAOS pour lesquels un diagnostic de collapsus concentrique complet - ou CCC - au niveau du palais mou a été émis sont actuellement frappés d'une contre-indication pour d'autres thérapies HGNS. Contrairement aux autres technologies HGNS indiquées pour le traitement du SAOS et qui offrent une stimulation unilatérale du nerf hypoglosse, notre système Genio assure une stimulation bilatérale qui, selon nous, permet une contraction plus forte du muscle, un mouvement de la langue plus symétrique et une ouverture des voies aériennes élargie. Selon nous, il conduit potentiellement à de meilleurs résultats cliniques. En outre, nous considérons que la stimulation bilatérale offre le potentiel de traiter les patients atteints de SAOS modéré à sévère avec CCC, pour lesquels les thérapies existantes du SAOS par stimulation du nerf hypoglosse sont actuellement contre-indiquées ou inefficaces.

Afin de diagnostiquer un CCC, il convient de procéder à une endoscopie sous sommeil induit (DISE). Lors de cette procédure, du propofol et/ou du midazolam sera administré au patient pour induire un sommeil artificiel. Les signes du collapsus pharyngé sont visualisés à l'aide d'un nasopharyngoscope à fibre optique souple, un endoscope souple et flexible introduit dans le nez du patient pour observer la région pharyngienne et évaluer le degré, l'orientation et le niveau de la zone en collapsus. Actuellement, la seule thérapie de traitement du SAOS approuvée aux États-Unis oblige tous les patients désireux de bénéficier d'une thérapie HGNS pour le SAOS à passer par la procédure DISE. Selon les estimations, près de 35 % des patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère sont affectés par un CCC et ne peuvent donc bénéficier du traitement actuellement disponible aux États-Unis pour le traitement par neurostimulation.

Notre système Genio inclut le premier neurostimulateur sans batterie, sans sonde et peu invasif capable de délivrer une stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour les patients présentant un SAOS modéré à sévère et qui ne tolèrent pas la thérapie CPAP conventionnelle, qui l'ont refusée ou pour lesquels elle a échoué. Nous avons développé le système Genio avec une approche axée sur le patient, conçue pour assurer son confort et sa sécurité, entraîner une meilleure observance du traitement et améliorer sa qualité de vie. Le système Genio inclut un dispositif unique implanté via une procédure

chirurgicale peu invasive, consistant en une simple incision sous le menton. La source d'alimentation du stimulateur est externe. Contrairement aux stimulateurs du nerf hypoglosse concurrents, l'absence de batterie implantable ou de sonde limite le besoin de recourir à une tunnelisation complexe et l'implantation ne nécessite ainsi qu'une seule incision. Cette procédure peu invasive est généralement accomplie en une heure environ. Les patients peuvent ainsi se rétablir rapidement et reprendre habituellement leurs activités normales en l'espace d'une semaine. Les patients retournent chez le médecin environ six semaines plus tard pour le titrage du dispositif, qui implique généralement un test du sommeil en laboratoire pour analyser la fréquence respiratoire. En outre, la puce d'activation externe supprime le besoin de procédures chirurgicales supplémentaires destinées à remplacer les batteries déchargées. Le logiciel, le firmware ou le hardware externe peuvent ainsi être mis à jour ou à niveau sans intervention chirurgicale, ce qui réduit dès lors le risque d'infection associé à ces procédures.

Nous continuons de développer un ensemble substantiel de preuves cliniques associées au système Genio. En 2019, nous avons finalisé notre étude « BiLateral hypoglossal nerve STimulation for treatment of Obstructive Sleep Apnea, ou BLAST OSA » (Stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil). Il s'agissait d'une étude prospective non randomisée à bras unique, menée en ouvert et portant sur 27 patients implantés. 22 patients ont terminé le protocole et l'étude satisfaisait tous les critères primaires, secondaires et exploratoires. Les données recueillies sur six mois indiquent que la réduction individuelle moyenne des événements par heure liés à l'Index Apnée-Hypopnée (ou IAH) était de 47,3 %. L'IAH des patients est passé de $23,7 \pm 12,2$ à $12,9 \pm 10,1$, ce qui représente un changement médian de 10,8 événements par heure. Les résultats de l'étude ont été publiés dans la revue *European Respiratory Journal* en octobre 2019 et ont servi de base à l'obtention du marquage CE pour le système Genio.

Nous cherchons à élargir les indications du système Genio en obtenant des preuves cliniques grâce à notre étude clinique multicentrique, prospective et ouverte « Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive SLEEP Apnea With and Without Complete Concentric Collapse » (Stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil avec et sans collapsus concentrique complet) en cours en Australie et en Nouvelle-Zélande, ou l'étude BETTER SLEEP, visant à évaluer l'efficacité du système Genio pour les patients souffrant de CCC. Nous considérons que des résultats positifs de cette étude pourraient supprimer la nécessité de sélectionner les patients du système Genio sur base d'une procédure DISE avant l'implantation du système Genio, ce qui entraînerait par conséquent un potentiel élargissement de l'indication thérapeutique en Europe. En juin 2021, nous avons annoncé les premiers résultats principaux des données à six mois de l'étude clinique BETTER SLEEP. Sur la base de ces données, en octobre 2021, les organismes habilités de l'UE ont accordé l'indication de marquage CE pour inclure dans le système Genio en Europe les patients souffrant de SAOS accompagné de CCC, ce qui devrait éliminer le besoin de recourir à une procédure DISE. De plus, en septembre 2021, nous avons reçu de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis le déblocage de la désignation de dispositif Genio System dans le cadre du traitement du SAOS accompagné de CCC, ceci sur la base des données cliniques initiales de l'étude BETTER SLEEP. Nous prévoyons de continuer à obtenir des autorisations sur d'autres marchés-cibles et menons actuellement à bien notre étude DREAM « Dual-sided Hypoglossal nerve stimulation for the treatment of Obstructive Sleep Apnea » (stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil), une étude pivot IDE (Investigational Device Exemption, exemption pour la mise à l'essai d'un dispositif expérimental) multicentrique, prospective et ouverte visant à soutenir l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Nous prévoyons que les premières données à 12 mois de l'étude DREAM seront disponibles au deuxième trimestre 2023. En

cas de résultats positifs de l'étude DREAM, nous prévoyons de demander l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en vue d'une disponibilité sur le marché américain au premier semestre 2024.

Nous ciblons initialement des marchés d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, pour lesquels nous avons identifié une stratégie d'exécution ou une procédure de remboursement spécifique au pays. Nous avons entamé notre lancement commercial en Allemagne en juillet 2020. Après avoir obtenu l'approbation du remboursement en Allemagne par le biais du programme de financement spécial pour l'innovation de la stimulation du nerf hypoglosse, ou NUB, nous avons généré nos premiers revenus au deuxième semestre 2020. En 2021, nous avons obtenu le remboursement en Allemagne sous un code DRG dédié pour la stimulation du nerf hypoglosse tandis qu'en Suisse, l'Office fédéral de la statistique (OFS) nous a récemment accordé le remboursement sous un code DRG spécifique au SAOS. La couverture du remboursement en Allemagne et en Suisse inclut le coût du système Genio, la procédure d'implantation, le séjour à l'hôpital et le suivi. En 2021, nous avons entrepris de commercialiser des produits en Suisse et avons par ailleurs engrangé les premiers revenus en Espagne. Nous prévoyons de lancer la commercialisation aux Pays-Bas et en Finlande en 2022. En nous appuyant sur les activités d'accès au marché que nous avons menées à bien ces dernières années, nous avons mis en place des stratégies de remboursement sur mesure en évaluant les critères locaux des pays ciblés. Dans les pays où une couverture de remboursement est déjà présente, nous prévoyons de nous greffer aux codes et remboursements existants en agissant comme un Fast Follower. Dans ceux où il n'existe aucune couverture de remboursement, nous chercherons à être les premiers sur ce marché à en obtenir une. Dans les pays sans couverture de remboursement existante, la stratégie pourrait inclure (i) de mettre le système Genio à disposition des patients par le biais de canaux de financement pour l'innovation spécifiques au pays pour les procédures et produits qui ne seraient pas encore couverts par un code existant, (ii) de soutenir une demande de financement au cas par cas dans les hôpitaux ciblés qui peuvent utiliser leur budget pour financer le traitement, (iii) de conclure des accords commerciaux spécifiques avec des groupes hospitaliers à financement privé, ou (iv) de mettre en place un paiement à l'acte.

Nous avons adopté une approche systématique pour la commercialisation du système Genio dans nos marchés-cibles, en mettant l'accent sur un engagement actif, sur l'éducation et sur le développement des marchés au niveau des patients, des médecins et des hôpitaux. Actuellement, nous commercialisons notre thérapie auprès de médecins et d'hôpitaux où des médecins oto-rhino-laryngologistes (ORL) et des médecins spécialistes des troubles du sommeil et des généralistes voient, diagnostiquent et traitent des patients souffrant de SAOS. Nous agrandissons activement l'organisation de vente et de marketing dont nous disposons aujourd'hui en Europe et des équipes de vente spécifiques par pays sont créées en vue d'obtenir un remboursement. Nos équipes de vente travaillent en priorité sur les centres où les activités ORL sont conséquentes et sur les centres spécialisés en troubles du sommeil. Elles nouent des relations solides avec des médecins-clés comme les spécialistes des troubles du sommeil, les ORL et les généralistes qui ont des liens affirmés avec les populations de patients SAOS susceptibles de bénéficier de notre thérapie. Nous accompagnons les médecins qui utilisent le système Genio pour tous les aspects caractérisant le parcours du patient, du diagnostic initial jusqu'au suivi post-implantation en passant par le soutien chirurgical. Nous cherchons par ailleurs à établir des partenariats sur le long terme avec des leaders d'opinion importants et des associations de patients qui centrent leurs activités sur les besoins des patients et de nos clients. Notre organisation de vente et de marketing s'attache à sensibiliser les médecins au travers de l'établissement de réseaux de référence, de l'éducation, de la formation ainsi qu'en travaillant avec les leaders d'opinion importants et en développant le marketing direct auprès des consommateurs.

En plus de nos études cliniques en cours, nous nous engageons également à poursuivre nos efforts de recherche et de développement associés au système Genio, en mettant l'accent sur l'amélioration des résultats cliniques, l'optimisation de l'adoption et du confort des patients, l'élargissement de l'accès pour un plus grand nombre de patients et l'augmentation du nombre de médecins pouvant effectuer la procédure d'implantation. Les efforts de recherche et de développement à court terme mettront principalement l'accent sur l'amélioration technologique continue du système Genio. Ces améliorations portent entre autres sur les caractéristiques visant à renforcer la possibilité pour le médecin de suivre l'observance du patient et l'efficacité thérapeutique. À long terme, notamment par le biais de notre partenariat avec la Vanderbilt University, nous souhaitons fournir de nouvelles technologies de neurostimulation destinées aux patients atteints de SAOS. Nous continuons à renforcer notre plateforme technologique évolutive, afin de lancer rapidement et de manière simplifiée de nouvelles caractéristiques et fonctionnalités (par logiciel, firmware, hardware, mises à jour et mises à niveau) et d'améliorer le traitement.

2. Nos points forts en termes de compétitivité

Nous cherchons avant tout à transformer la vie des patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère en poursuivant le développement, en validant sur le plan clinique, en fabriquant et en commercialisant notre système innovant Genio. Nous sommes convaincus de ce que le système Genio offre une solution incontestable à une population de patients vaste et substantielle non encore explorée et croyons que notre approche et notre expérience centrées sur le traitement de patients atteints de SAOS combinées aux points forts figurant ci-dessous nous permettront d'asseoir notre activité commerciale et, potentiellement, de renforcer nos opportunités sur le marché :

- ***Solution de neurostimulation centrée sur le patient pour un traitement de rupture du SAOS modéré à sévère.*** Nous avons spécifiquement conçu le système Genio dans l'objectif de faire progresser la thérapie de traitement du SAOS modéré à sévère et d'offrir une solution sûre et efficace, centrée sur le patient et apportant des avantages significatifs permettant d'aborder des besoins jusqu'alors non satisfaits. Le système Genio comporte le premier neurostimulateur sans batterie et sans sonde, conçu pour être implanté grâce à une procédure peu invasive n'impliquant qu'une seule incision. Le système Genio assure une HGNS bilatérale pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère qui n'ont pas toléré ou ont refusé une thérapie de première ligne, y compris la CPAP, ou pour lesquels cette dernière s'est soldée par un échec. Nous croyons que la stimulation bilatérale pourrait conduire à une meilleure performance thérapeutique et couvrir plus d'indications thérapeutiques que d'autres technologies fondées sur l'HGNS. Les autres plateformes de neurostimulation commercialisées requièrent d'implanter des sondes et un générateur de pulsations doté d'une batterie. En revanche, pour notre système Genio, l'implantation d'un neurostimulateur sans batterie suffit. En raison de sa conception unique, le stimulateur implantable du système Genio est la seule thérapie de traitement du SAOS par neurostimulation qui a reçu le label « MR conditional » de marquage CE pour les scans IRM corps entier 1,5 T et 3 T. Le label « MR conditional » de marquage CE pour les scans IRM est devenu de plus en plus important pour les médecins et les patients en raison du besoin croissant et de l'incidence des examens IRM. Les dispositifs médicaux implantables qui n'ont pas été testés et homologués par un label « MR conditional » sont considérés comme n'étant pas sûrs à ce niveau et les scans par résonance magnétique sont contre-indiqués pour les patients qui en sont porteurs. Nous sommes persuadés que la technologie de notre système Genio pourrait potentiellement devenir la solution de neurostimulation de pointe pour un grand nombre de patients parmi les 425 millions d'entre eux souffrant d'un SAOS modéré à sévère pour lesquels ce syndrome a été ou non diagnostiqué.

- **Stratégie d'acquisition croissante de données cliniques sur le long terme.** Le système Genio repose sur un mécanisme d'action bien établi de stimulation électrique du nerf hypoglosse. Notre étude BLAST OSA a fourni des données positives pour le système Genio, démontrant que son utilisation dans le cadre d'un traitement entraînait une amélioration significative sur le plan statistique des symptômes de l'apnée du sommeil et de la qualité de vie des patients. Ces données ont également été associées à une observance thérapeutique élevée. Les résultats de l'étude ont étayé la demande de marquage CE en 2019 et ont fait l'objet de publications dans des revues examinées par des pairs, notamment le European Respiratory Journal. Nous poursuivons notre recherche clinique afin d'évaluer l'efficacité du système Genio sur le long terme par le biais de notre étude clinique post-commercialisation pour le traitement du SAOS de patients adultes, l'étude ELISA. En décembre 2020, nous avons implanté le premier patient de l'étude DREAM. Le but était de soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. En outre, en juin 2021, nous avons annoncé les premiers résultats principaux des données à six mois de l'étude clinique BETTER SLEEP. Sur la base de ces données, en octobre 2021, nous avons étendu l'indication de marquage CE pour inclure les patients souffrant de SAOS accompagné de CCC, ce qui devrait éliminer le besoin de recourir à une procédure DISE. De plus, en septembre 2021, nous avons obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis le déblocage de la désignation de dispositif Genio dans le cadre du traitement du SAOS accompagné de CCC, ceci sur la base des données cliniques initiales de l'étude BETTER SLEEP.
- **Développement substantiel du produit et nouvelles indications potentielles.** Le système Genio est une plateforme technologique évolutive, qui permettra de procéder à l'avenir à des mises à jour externes du logiciel, du hardware et du firmware afin de renforcer les capacités thérapeutiques sans devoir recourir à de nouvelles procédures chirurgicales. Nous continuons à investir dans l'amélioration du système Genio en vue de développer des produits de nouvelle génération présentant des caractéristiques améliorées au niveau du confort et de l'observance du patient, de l'efficacité et de l'acceptation des patients et du marché. Ces améliorations portent entre autres sur les caractéristiques visant à renforcer la possibilité pour le médecin de suivre l'observance du patient et l'efficacité thérapeutique, notamment par la technologie des capteurs pour surveiller la position adoptée par le patient lorsqu'il dort. Nous nous engageons par ailleurs à étendre les options de traitement actuelles pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère par le développement de technologies de neurostimulation de nouvelle génération. En janvier 2021, nous avons conclu avec l'Université Vanderbilt un accord de licence en vertu duquel nous explorons des technologies de neurostimulation supplémentaires. Dans le cadre de cet accord, nous disposons d'une licence exclusive et mondiale pour fabriquer, vendre et distribuer des produits pour le traitement du trouble respiratoire du sommeil couverts par certains droits de brevets détenus ou qui pourraient être détenus par Vanderbilt. Nous collaborons également avec l'Université Vanderbilt pour suivre les procédures de demande de brevets que celle-ci présente.
- **Une technologie de plateforme protégée par des droits de propriété intellectuelle vastes et détaillés.** Notre technologie de plateforme bénéficie d'un portefeuille de droits de propriété intellectuelle étoffé et croissant, couvrant les brevets d'utilité et de design, le savoir-faire et les secrets commerciaux, y compris les protocoles thérapeutiques, les électrodes et les méthodes. Au 31 décembre 2021, nous avons 186 demandes de brevet accordées ou en attente (dont 53 brevets américains octroyés ou autorisés) et 46 demandes de brevet en attente, dont 11 américaines, et détenons six marques commerciales (dont trois marques enregistrées aux États-Unis). De plus, nous avons un centre de fabrication responsable du surmoulage au silicone et de la sélection de l'assemblage de composants extérieurs, ce qui

nous assure un savoir-faire exclusif et le contrôle de la chaîne d'approvisionnement permettant de répondre à la demande à l'avenir.

- ***Une équipe forte et expérimentée.*** Notre direction supérieure possède de nombreuses années d'expérience dans le domaine des soins de santé et dans l'industrie des dispositifs médicaux. Elle dispose plus particulièrement d'une vaste expérience pratique dans les domaines du développement de produits, des activités cliniques, de l'approbation réglementaire et de la commercialisation et entretient également des relations bien établies avec les leaders des secteurs académique et clinique ainsi que de l'industrie commerciale de la neuromodulation. Les membres de notre équipe de direction ont occupé de longue date des postes au sein de sociétés de technologie médicales de grand renom telles que St. Jude Medical Inc., Medtronic Inc., Stryker Corp et Nevro Corp. Depuis la création de notre société, nous avons bénéficié du soutien d'un Conseil d'administration chevronné disposant d'une vaste expérience entrepreneuriale industrielle et publique et de celui d'un Comité scientifique consultatif formé de leaders d'opinion importants du monde de l'industrie.

3. Notre stratégie

Notre mission est de devenir un leader mondial offrant des solutions innovantes et cliniquement éprouvées pour traiter les patients souffrant de SAOS. Les éléments-clés de notre stratégie pour atteindre cet objectif et promouvoir notre croissance à l'avenir sont, entre autres :

- ***L'obtention des autorisations de mise sur le marché aux États-Unis.*** Nous réalisons des études cliniques pour évaluer plus encore l'efficacité et l'innocuité du système Genio pour le traitement de patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère. Nous menons actuellement l'étude DREAM, une étude pivot visant à soutenir l'autorisation de mise sur le marché du système Genio aux États-Unis soit par le biais d'un agrément préalable - ou PMA - d'une demande ou d'une requête De Novo. L'étude DREAM est un essai prospectif et ouvert travaillant avec plusieurs centres. Elle prévoit de recruter 134 patients dans près de 25 centres aux États-Unis et à l'échelle internationale. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du système Genio pour traiter les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère qui soit n'ont pas toléré ou refusé une thérapie PAP de première ligne ou pour lesquels cette dernière s'est soldée par un échec. Nous prévoyons que les premières données à 12 mois de l'étude DREAM seront disponibles au deuxième trimestre 2023. En cas de résultats positifs de l'étude DREAM, nous prévoyons de demander l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en vue d'une disponibilité sur le marché américain au premier semestre 2024.
- ***Promouvoir la sensibilisation au système Genio parmi les médecins, les patients et les organismes de paiement pour accélérer l'adoption par le marché.*** Nous considérons que le système Genio pourrait potentiellement devenir la solution de neurostimulation de pointe pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère. À cette fin, nous prévoyons de sensibiliser le marché et d'éduquer les médecins, les organismes de paiement et les patients quant à l'impact négatif du SAOS et de positionner le système Genio en tant que traitement efficace et sûr pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère. Nous offrons actuellement des programmes de formation et d'éducation aux centres spécialisés en troubles du sommeil ainsi qu'aux chirurgiens. Selon nous, ils permettront une meilleure compréhension des avantages du système Genio et renforceront la confiance des chirurgiens qui utilisent notre technologie. Nous proposons par ailleurs des programmes centrés sur les patients qui utilisent le système Genio afin de promouvoir et d'accroître leur engagement, l'observance sur le long terme, leur qualité de vie et leur bien-être. Nous prévoyons d'établir des partenariats sur le long terme avec les leaders d'opinion importants, les ORL et les sociétés scientifiques

spécialisées en troubles du sommeil de même que les associations de patients, partenariats fondés sur la confiance mutuelle et centrés sur les besoins des patients souffrant de SAOS et de leurs familles. Enfin, nous entendons nouer des relations avec les organismes de paiements gouvernementaux et commerciaux de manière à réduire les obstacles au traitement du SAOS en mettant en exergue nos données cliniques, les coûts résultant de l'absence de traitement et les avantages cliniques du système Genio. Nous souhaitons nous appuyer sur cette approche pluridimensionnelle pour lancer des initiatives de marketing direct auprès des consommateurs qui contribueront à éduquer les patients et qui peuvent fréquemment déboucher sur des contacts avec d'autres patients potentiels.

- **Continuer d'améliorer le système Genio et étendre la gamme de ses indications.** Nous continuons à investir dans nos solutions et services afin de poursuivre l'amélioration de la procédure d'implantation, l'expérience des patients et les caractéristiques du produit. Les améliorations des caractéristiques du produit pourraient entre autres porter sur la modification du design, les capacités intégrées sur la base des informations, le diagnostic et le suivi, les tests pour l'apnée du sommeil ou d'autres progrès technologiques divers. Nous pensons que la stimulation bilatérale peut entraîner une meilleure performance thérapeutique et concerner davantage d'indications thérapeutiques par rapport aux autres technologies basées sur la stimulation du nerf hypoglosse. En juin 2021, nous avons annoncé les premiers résultats principaux des données à six mois de l'étude clinique BETTER SLEEP. Sur la base de ces données, en octobre 2021, les organismes habilités de l'UE ont accordé l'indication de marquage CE pour inclure dans le système Genio en Europe les patients souffrant de SAOS accompagné de CCC. Actuellement, le CCC qui touche certains patients est considéré comme une contre-indication pour d'autres thérapies HGNS du SAOS. Nous pourrions par ailleurs rechercher des opportunités stratégiques, notamment des partenariats et des collaborations, pour élargir nos capacités et nos connaissances, en adéquation avec notre vision centrée sur le patient.
- **Poursuivre le travail pour obtenir une couverture de remboursement favorable du système Genio.** Même si le consensus est généralement présent parmi les médecins et les organismes de paiement quant au besoin médical de traiter le SAOS et d'accroître le nombre de décisions de remboursement de la thérapie HGNS, nous continuons d'acquérir d'autres données cliniques visant à démontrer l'amélioration significative sur le long terme de la situation de santé des patients qui satisfont les critères spécifiés. Nous ciblons initialement des marchés d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, pour lesquels nous avons identifié une stratégie d'exécution ou une procédure de remboursement claire. En Allemagne, nous avons obtenu le remboursement sous un code DRG dédié pour la stimulation du nerf hypoglosse. En Suisse, l'Office fédéral de la statistique (OFS) nous a récemment accordé le remboursement sous un code DRG spécifique au SAOS. Chacune de ces couvertures de remboursement inclut le coût du système Genio, la procédure d'implantation, le séjour à l'hôpital et le suivi. Nous nous attendons à ce que des résultats qui se révéleraient positifs suite à l'étude pivot DREAM en cours favorisent l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement aux États-Unis. Nous pensons que l'obtention et le maintien d'un remboursement contribueront considérablement à une large acceptation de notre système par les prestataires de soins de santé dans ces marchés.
- **Continuer de construire une infrastructure commerciale dans certaines géographies.** Nous avons agrandi notre équipe commerciale de manière à inclure une organisation de vente et de marketing formée d'une bonne douzaine de représentants disposant d'une expérience substantielle de la vente de dispositifs médicaux, de l'éducation et du domaine clinique pour accompagner la commercialisation du système Genio. Notre stratégie initiale consiste à

déployer une approche ciblée pour accroître la pénétration de la thérapie au sein de groupes de pratique médicale spécifiques plutôt que d'adopter une vaste stratégie de contact avec les médecins de manière générale. Notre organisation de vente et de marketing se concentre sur la priorité à accorder aux centres combinant des volumes élevés et une implantation stratégique, ainsi que sur des relations de longue durée avec les médecins-clés ayant des liens importants avec la population de patients souffrant de SAOS pour lesquels le système Genio est une indication. Nous concentrons nos efforts sur le développement de Centres d'Excellence dans chacun de nos marchés commerciaux. Nous prévoyons d'y investir pour faire du système Genio l'option de traitement privilégiée pour les patients concernés souffrant d'un SAOS modéré à sévère. En appliquant un modèle de commercialisation directe dans la plupart de nos marchés-cibles, nous prévoyons de recourir à des gestionnaires de comptes pour soutenir ces Centres d'Excellence afin de renforcer le réseau de référence des médecins et d'orienter de nouveaux patients vers ces mêmes centres. Nous nous attendons à augmenter progressivement l'échelle de l'organisation commerciale à mesure que nous entrons dans les différents pays que nous ciblons et y avons accès. En fonction de l'expérience acquise grâce au déploiement commercial en Europe, mais tout en tenant compte des aspects particuliers des marchés locaux, nous déterminerons et préparerons ce que nous estimons être la structure de vente et de marketing la plus adéquate pour la commercialisation aux États-Unis si nous obtenons l'autorisation de mise sur le marché.

4. Notre solution

Nous avons mis au point le système Genio pour offrir aux patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère une alternative HGNS répondant à des besoins non satisfaits. Nous pensons que la technologie de notre système Genio, une solution peu invasive et cliniquement éprouvée, pourrait potentiellement devenir la solution de neurostimulation de pointe pour un grand nombre de patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère, y compris ceux atteints d'un CCC. Le système Genio a obtenu le marquage CE et nous nous attelons actuellement à obtenir une autorisation de mise sur le marché de la FDA.

4.1. Aperçu du système Genio

Le système Genio est le premier système de neurostimulation destiné au traitement du SAOS, sans batterie et muni d'un neurostimulateur sans sonde, qui peut assurer une HGNS bilatérale. Ce système comporte un composant implanté au moyen d'une procédure peu invasive réalisée par une seule incision. Nous avons développé ce système en adoptant une approche centrée sur les patients afin de leur offrir une conception alternative visant à résoudre les limitations caractérisant les dispositifs de neurostimulation concurrents.

4.2. Composants du système Genio

- **Stimulateur implantable.** Le stimulateur implantable consiste en une antenne en forme de selle munie de deux branches dont chacune est dotée de deux plaques de métal portant le nom d'électrodes à plaques. Les électrodes à plaques sont placées en contact avec les deux branches du nerf hypoglosse et assurent une stimulation bilatérale de ce dernier. Les pulsations provenant du stimulateur déclenchent un léger mouvement vers l'avant de la partie postérieure de la langue afin de maintenir les voies aériennes ouvertes pendant toute la nuit. Le stimulateur implantable bénéficie du marquage CE et FDA « MR conditional » pour les scans IRM corps entier 1,5T et 3T.

- **Puce d'activation.** La puce d'activation est la source d'alimentation amovible du stimulateur implantable. Elle se compose d'un chipset qui offre aux patients un programme thérapeutique personnalisé et d'une batterie rechargeable. Le chipset est programmable, ce qui permet ultérieurement de procéder à des mises à jour ou à niveau, ou de doter le système Genio de services supplémentaires sans devoir remplacer le stimulateur implantable, ce qui imposerait une autre procédure chirurgicale. Nous conseillons aux patients de recharger la puce d'activation à l'aide du chargeur après chaque utilisation.
- **Patch adhésif.** Le patch adhésif est un patch médical adhésif à usage unique qui comporte une bobine émettrice. Le patch est placé sur la peau en-dessous du menton chaque fois que le patient va dormir. Le patient attache la puce d'activation au patch adhésif, ce qui active le stimulateur implantable. Après utilisation, le patient détache la puce d'activation du menton, la connecte au chargeur et élimine le patch.
- **Chargeur.** Le chargeur et son adaptateur sont utilisés pour recharger la batterie de la puce d'activation. Une puce d'activation totalement vide peut se recharger en moins de 3 heures à l'aide du chargeur.
- **Stimulateur externe.** Outre les composants qu'utilisera le patient et qui sont décrits ci-dessus, le système comprend un stimulateur externe. Il s'agit d'un dispositif adhésif à usage unique utilisé pendant la procédure chirurgicale d'insertion pour tester l'activation et le fonctionnement du stimulateur implantable.

4.3. Avantages du système Genio

Nous avons conçu le système Genio afin d'améliorer les soins prodigués aux patients et d'offrir une option de traitement facile à ce vaste pan de la population qui souffre de SAOS. Nous croyons que les facteurs énumérés ci-après sont synonymes d'avantages manifestes pour les patients, les médecins et les organismes de paiement et qu'ils pourraient entraîner une large adoption de notre système :

- **Option thérapeutique centrée sur le patient.** Les résultats de l'étude BLAST OSA ont démontré l'innocuité et l'efficacité du système Genio pour les patients souffrant de SAOS modéré à sévère. Les données ont été suffisantes pour obtenir le marquage CE de l'organisme européen habilité. Ces résultats témoignent d'avantages significatifs pour les aspects suivants concernant les patients :
 - *Profil attrayant en termes de sécurité.* Les résultats de l'étude BLAST OSA ont démontré que le système Genio est bien toléré et qu'aucun effet indésirable grave lié au dispositif n'a été rapporté pour les 6 premiers mois de l'essai.
 - *Données cliniques incontestables.* Les données cliniques suggèrent que le système Genio est une thérapie clinique efficace pour les patients éligibles à un traitement HGNS. L'étude BLAST OSA a fait état, pour les patients qui ont utilisé le système Genio, d'une réduction de 47,3 % de la valeur médiane individuelle de l'IAH (valeur $p < 0,0001$) et d'une diminution de la moyenne individuelle de l'IDO de 43,3 % (valeur $p < 0,0001$) sur six mois après l'implantation, résultats à comparer avec les mesures de référence. En statistique, la valeur p est un nombre calculé au moyen d'un test statistique. Cette valeur offre la probabilité de ce qu'une hypothèse nulle (par ex. il n'y a pas d'effet suite au traitement) est vérifiée pour l'ensemble spécifique des observations testées. Plus la valeur p sera basse (habituellement la valeur p est $< 0,05$) plus il sera avéré que l'hypothèse nulle doit être rejetée en faveur d'une hypothèse

alternative (par ex. l'effet de traitement est supérieur à un seuil donné). Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme significative sur le plan statistique. Elle témoigne d'une preuve évidente invalidant une hypothèse nulle car il existe moins de 5 % de probabilité que l'hypothèse nulle soit correcte.

- *Une thérapie facile conduisant à une observance forte.* Notre dispositif est conçu de manière à offrir une utilisation facile aux patients. Une fois implanté et optimisé, il ne requiert aucune programmation ultérieure ni un titrage thérapeutique. Les données de l'étude BLAST OSA permettent de constater que 91 % des patients ont utilisé le système plus de cinq nuits par semaine sur une période de six mois après l'implantation.
- *Amélioration de la qualité de vie.* Les résultats de l'étude BLAST OSA ont démontré que la qualité de vie des patients s'est substantiellement améliorée sur la base d'une évaluation par questionnaire FOSQ-10. Le score médian augmente de 1,9 unités (valeur p = 0,0157) et le score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) diminue en moyenne de 3,3 unités (valeur p = 0,0113). De plus, le nombre de partenaires dormant avec ces patients qui ont signalé que ces derniers ne ronflaient pas, ou seulement légèrement, a augmenté de 4,2 % pour une référence de 65,0 %.
- ***Stimulation bilatérale du nerf hypoglosse.*** Le système Genio a été conçu pour assurer une stimulation bilatérale du nerf hypoglosse. Nous considérons que la stimulation bilatérale donne lieu à une plus forte contraction musculaire, à un mouvement plus symétrique de la langue et à une ouverture plus ample des voies respiratoires, ce qui permettrait selon nous d'obtenir de meilleurs résultats cliniques. Nous considérons par ailleurs que la stimulation bilatérale du système Genio pourrait potentiellement traiter les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère et atteints d'un CCC. Actuellement, ces patients sont frappés d'une contre-indication pour d'autres systèmes HGNS.
- ***Conception et procédure d'implantation peu invasive.*** Le système Genio ne comporte qu'un seul composant implantable. Il est discret, sans sonde et sans batterie, et ne requiert qu'une seule incision pour être inséré. L'implantation se réalise par procédure en ambulatoire d'une durée approximative d'une heure. Point important, notre système fonctionne sur la base d'un algorithme de stimulation du cycle opérationnel afin de contrôler la fréquence et l'intensité de la neurostimulation. Il ne requiert donc pas l'implantation d'une sonde de détection de la respiration pour en assurer le suivi. Nous considérons que cette procédure peu invasive permet aux patients de se rétablir rapidement et de reprendre leurs activités habituelles en moins d'une semaine. Nous pensons par ailleurs que la procédure d'implantation par incision unique facilitera l'adoption pour un nombre croissant de médecins et de chirurgiens.
- ***Puce d'activation externe et batterie.*** La source d'alimentation du système Genio se trouve dans la puce d'activation externe. Il n'est donc pas nécessaire d'insérer une batterie dans le corps du patient. De plus, la puce d'activation externe est dotée d'un logiciel spécifique à la thérapie personnalisée de chacun des utilisateurs. Ce logiciel peut être mis à jour ou à niveau sans devoir recourir à une intervention chirurgicale supplémentaire. En éliminant le besoin de procéder à d'autres interventions chirurgicales pour remplacer une batterie vide ou réaliser les mises à jour, nous estimons que le système Genio pourrait potentiellement réduire les frais de soins de santé requis.

4.4. Traitement des patients à l'aide du système Genio

Sélection des patients

Dans le cadre du marquage CE, le système Genio est utilisé pour traiter des patients adultes souffrant d'un SAOS modéré à sévère accompagné d'un IAH égal ou supérieur à 15, sans jamais dépasser 65 événements/heure. Le système Genio est prévu comme thérapie de deuxième ligne pour les patients qui ne tolèrent pas ou ont refusé une thérapie CPAP ou pour lesquels celle-ci s'est soldée par un échec.

Plusieurs aspects sont à prendre en compte pour évaluer l'éligibilité du patient au système Genio. L'indice de masse corporelle (IMC) ne peut être supérieur à 35kg/m². De plus, les patients ne peuvent être atteints d'une maladie ou d'une pathologie impliquant une contre-indication pour une procédure chirurgicale sous anesthésie générale ou empêchant l'implantation. Les contre-indications actuelles pour ce dispositif comprennent les anomalies crânio-faciales majeures qui rétrécissent les voies respiratoires ou le site d'implantation ou qui perturberaient le fonctionnement du stimulateur du nerf hypoglosse, ou encore une malformation congénitale du larynx, de la langue ou de la gorge.

Dès lors qu'un patient a été diagnostiqué comme souffrant d'un SAOS modéré à sévère et que le traitement CPAP n'a pas été toléré, qu'il a été rejeté ou qu'il s'est soldé par un échec, il devient éligible à l'HGNS.

Implantation

Un chirurgien insère le stimulateur implantable du système Genio au moyen d'une procédure peu invasive qui ne requiert qu'une seule incision. Cette intervention ne dure habituellement qu'une heure environ et se réalise en ambulatoire sous anesthésie générale. Pendant la procédure d'implantation, le chirurgien réalise une petite incision curviligne d'environ six centimètres sous le menton afin d'exposer le muscle génioglosse et les branches gauche et droite du nerf hypoglosse par la dissection des multiples couches du muscle. La conception spécifique et unique des électrodes à plaques du système Genio permet au chirurgien de positionner le stimulateur implantable au-dessus des deux muscles génioglosses en regard des branches médianes gauche et droite du nerf hypoglosse afin d'assurer une stimulation bilatérale. Pendant l'intervention, le chirurgien utilisera le stimulateur externe jetable à usage unique pour vérifier l'activation et le fonctionnement du stimulateur implantable. Une fois la vérification effectuée, le chirurgien attachera le stimulateur implantable au muscle par des points de suture pour assurer sa fixation correcte. L'incision sera ensuite refermée. Les patients peuvent habituellement rentrer chez eux le jour même. Il est possible que les patients ressentent une gêne légère ou un petit gonflement au niveau de l'incision comme c'est souvent le cas pour des procédures peu invasives, mais ces inconvénients peuvent se gérer aisément par la prise de médicaments anti-douleur en vente libre. Les patients rentrent chez eux après la procédure, se rétablissent généralement en quelques jours et peuvent reprendre leurs activités normales en moins d'une semaine.

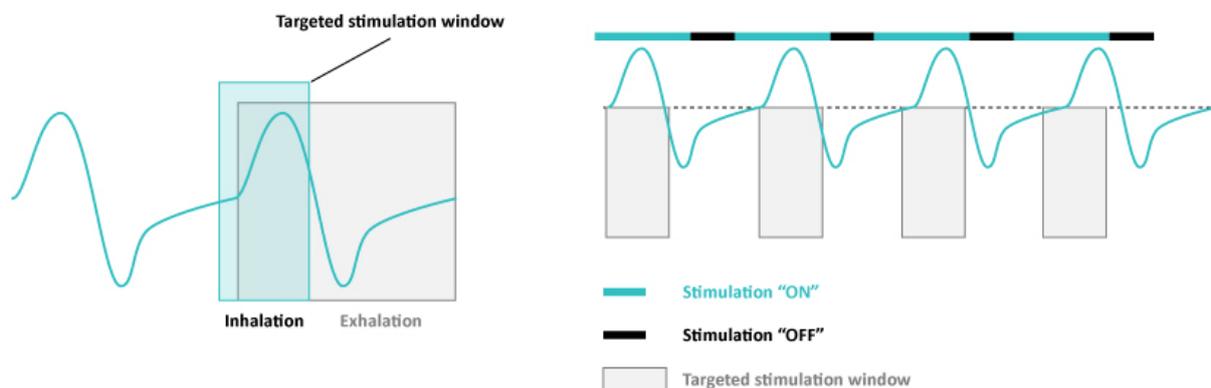
Activation et optimisation de la thérapie

Dans les 6 semaines environ après l'implantation, le patient retourne pour une consultation de suivi chez le médecin qui activera le système Genio. Le médecin dispensera la formation nécessaire au patient sur l'utilisation des différents composants du dispositif et l'activation de la thérapie. Une fois le système Genio activé, le patient peut commencer à l'utiliser pendant son sommeil.

Le degré de stimulation varie d'un patient à l'autre en fonction de la réponse du nerf hypoglosse au système Genio. Une fois le système activé, le patient entame la première phase du processus thérapeutique pendant laquelle le dispositif fonctionne en appliquant des paramètres de stimulation

peu élevée permettant au patient de s'habituer à la sensation provoquée et au mouvement de la langue induit par la stimulation. Une fois que le patient s'est accoutumé à la thérapie, la deuxième phase débute. Elle vise à identifier les schémas et les niveaux de stimulation thérapeutique spécifiques et individuels du patient par titrage en phase d'éveil et par des études du sommeil en laboratoire spécialisé. Le titrage en phase d'éveil a pour but de déterminer les caractéristiques optimales de la contraction linguale, notamment la direction et l'intensité, par endoscopie nasale. Le titrage de la thérapie est habituellement effectué en une ou deux visites. Le système Genio assure une stimulation à un taux programmé déterminé par le médecin en fonction de la fréquence respiratoire du patient. Pour déterminer le taux adéquat, la fréquence respiratoire du patient est d'abord analysée lors d'un essai en phase de sommeil dans un laboratoire spécialisé et la stimulation est ajustée grâce à notre algorithme exclusif de cycle opérationnel qui offre des cycles de stimulation ponctuels et alternatifs liés à la thérapie ciblée. Lorsque le médecin a déterminé le titrage souhaité et le schéma de stimulation, il programme la puce d'activation Genio pour dispenser la thérapie spécifique au patient en fonction de ces niveaux et schémas. Lors de la séance de titrage optimal, le médecin cherche à maintenir les voies aériennes supérieures ouvertes pendant le sommeil, ce qui entraînera une saturation en oxygène du sang et la continuité du sommeil sans réveiller le patient.

La figure ci-dessous illustre le cycle de stimulation algorithmique alternante visant à optimiser l'efficacité du système Genio.



Stimulation et utilisation au quotidien à domicile

Une fois le système Genio activé et optimisé, le patient l'utilise à domicile pendant qu'il dort afin de réduire les symptômes de son apnée du sommeil modérée à sévère. Nous recommandons que le patient consulte son médecin une fois par an pour un suivi de routine permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de procéder le cas échéant à des ajustements.

5. Résultats cliniques et études

Nous continuons d'investir dans le développement d'un ensemble substantiel de données cliniques associées à la sécurité et à l'efficacité du système Genio. Notre stratégie clinique consiste à obtenir une autorisation pour nos marchés-cibles, en présentant les données cliniques sur le long terme du système Genio et en étendant la gamme des indications autorisées afin de couvrir une population plus large, notamment les patients atteints de CCC. Nous avons terminé un essai clinique et en poursuivons trois autres sur le plan mondial, le but étant de produire des résultats incontestables et reproductibles

concernant le système Genio pour la vaste population encore inexplorée de patients souffrant de SAOS modéré à sévère.

5.1. L'étude BLAST OSA

Aperçu

L'étude BLAST OSA est un essai prospectif, ouvert, non randomisé et à un seul bras auquel ont participé de nombreux centres. Elle a été lancée en avril 2017 et le recrutement s'est clôturé en février 2018. L'objectif de cette étude était d'évaluer et d'analyser la sécurité, la performance et l'efficacité du système Genio chez des patients adultes souffrant de SAOS modéré à sévère. Elle a permis de mesurer les paramètres concernant la sécurité et l'efficacité à six mois après cinq mois de traitement. Le principal critère d'innocuité concernait l'incidence d'effets secondaires graves liés au dispositif, enregistrés pendant l'étude sur une période de six mois après l'implantation. Le premier indicateur en termes d'efficacité portait sur la modification moyenne du score IAH par rapport à la référence six mois après l'implantation. Il mesurait le nombre d'épisodes d'apnée et d'hypopnée par heure pendant des séances de sommeil nocturne. Le deuxième indicateur de performance concernait le changement du score IDO par rapport à la référence six mois après l'implantation. Le score IDO mesurait le nombre d'épisodes de désaturation par heure pendant des séances de sommeil nocturne. Une période de désaturation survient lorsque le patient cesse de respirer, ce qui entraîne une diminution de l'oxygénation du sang.

Des mesures de performance se sont penchées sur les modifications de la qualité de vie liées au sommeil ; ces dernières ont été évaluées en prenant en compte le niveau de somnolence diurne estimé sur la base tant de l'Échelle de somnolence d'Epworth (ESS) que du Questionnaire sur les Résultats fonctionnels du sommeil (FOSQ-10) ainsi que sur la base des mesures supplémentaires objectives analysées en laboratoire spécialisé pendant le sommeil, telles que le taux de réponse à la thérapie. L'ESS mesure la tendance à la somnolence diurne tandis que le questionnaire FOSQ-10 évalue la qualité de vie liée au sommeil. La réponse à la thérapie est définie par les facteurs de réussite SHER comme la réduction de l'IAH par rapport à la référence six mois plus tard de 50 % ou plus et un score IAH à six mois inférieur à 20. L'étude a également évalué la modification du temps - exprimé en termes de pourcentage - consacré à l'obtention d'un état de désaturation d'oxygène inférieur à 90 % ($\text{SaO}_2 < 90\%$). Le taux de réponse présentait le pourcentage de patients réussissant les critères de Sher à six mois. Les ronflements signalés par les partenaires dormant avec les patients, de même que l'utilisation nocturne du système, ont également été évalués.

En 2019, le protocole de l'étude BLAST OSA a été modifié pour y inclure une phase de suivi de l'innocuité sur le long terme. Tous les participants ayant bénéficié du système Genio étaient éligibles au recrutement pour l'essai concernant la phase de suivi sur le long terme. Lorsque la phase de suivi sur le long terme n'a pas été lancée, les sujets ont malgré tout fait l'objet d'un suivi pendant 36 mois de plus avant la clôture de l'étude.

Résultats de l'étude BLAST OSA

Les résultats de l'étude BLAST OSA ont été publiés dans la revue *European Respiratory Journal* en octobre 2019. Les motifs d'exclusion venaient des résultats du test du sommeil en laboratoire, d'un IAH supérieur à 60 ou inférieur à 20 sur la base des orientations de classement recommandées par la *American Academy of Sleep Medicine* en 2014, ou un IAH inférieur à 10 en position non allongée. Un autre groupe de patients (18 %) a été exclu de l'essai suite à un CCC. Au total, 27 participants ont subi la procédure d'implantation du système Genio. Sur ces derniers, 63 % (17/27) étaient des hommes âgés en moyenne de $55,9 \pm 12,0$ ans et avaient un indice de masse corporelle moyen de $27,4 \pm 3,0$

kg/m². 22 patients ont terminé le protocole et l'étude satisfaisait tous les critères primaires, secondaires et exploratoires. Les données recueillies sur six mois indiquent que la réduction individuelle moyenne des événements par heure liés à l'IAH était de 47,3 %. L'IAH des patients est passé de 23,7±12,2 à 12,9±10,1, ce qui représente un changement médian de 10,8 événements par heure (valeur $p < 0,0001$). En statistique, la valeur p est un nombre calculé au moyen d'un test statistique. Cette valeur offre la probabilité de ce qu'une hypothèse nulle (par ex. il n'y a pas d'effet suite au traitement) est vérifiée pour l'ensemble spécifique des observations testées. Plus la valeur p sera basse (habituellement la valeur p est $< 0,05$) plus il sera avéré que l'hypothèse nulle doit être rejetée en faveur d'une hypothèse alternative (par ex. l'effet de traitement est supérieur à un seuil donné). Une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme significative sur le plan statistique. Elle témoigne d'une preuve évidente invalidant une hypothèse nulle car il existe moins de 5 % de probabilité que l'hypothèse nulle soit correcte.

Résultats en termes de sécurité

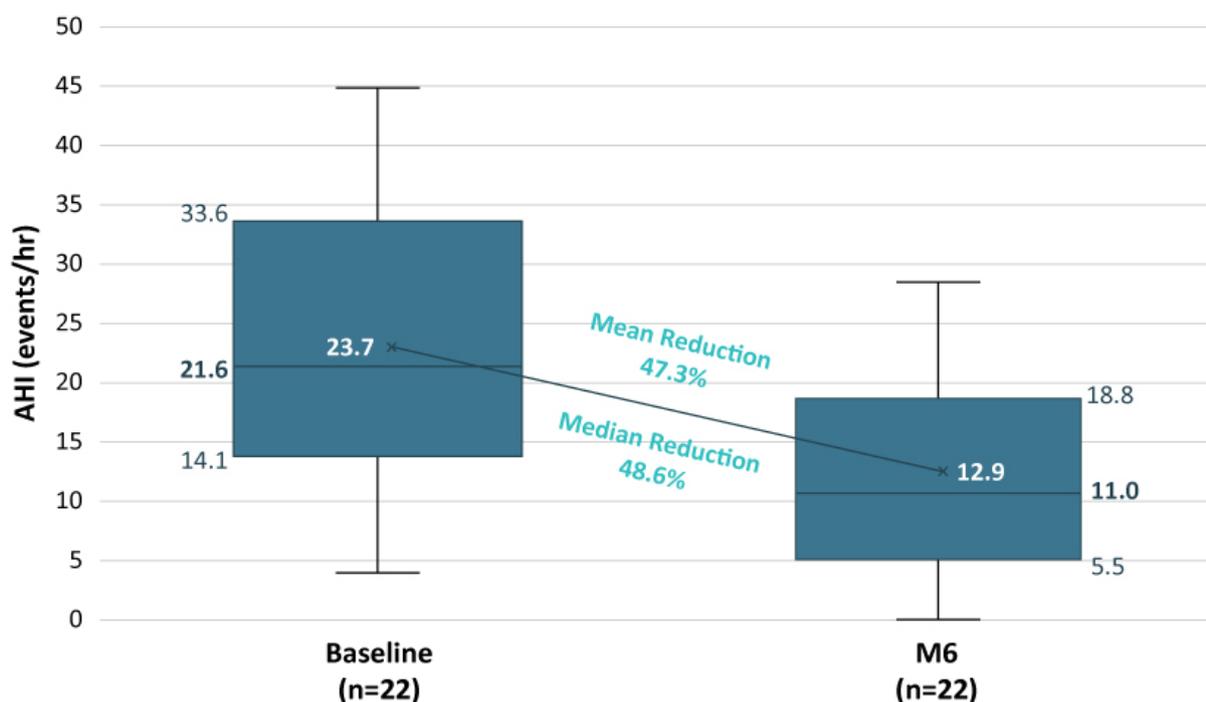
Quatre effets secondaires graves liés à la procédure d'implantation (et non pas au dispositif) ont été rapportés pendant la période de 6 mois suivant l'implantation chez 3 patients sur 27 ayant reçu l'implant. Parmi eux, deux participants, du même hôpital, ont été atteints d'infections locales du champ opératoire qui ont conduit à l'enlèvement du dispositif implanté. Le quatrième effet secondaire grave concernait des problèmes de déglutition suite auxquels le patient est resté un jour de plus à l'hôpital après l'implantation. Deux patients sont restés à l'hôpital jusqu'au lendemain matin pour observation. Tous les effets secondaires graves ont été résolus avec succès. Les effets secondaires les plus fréquents observés en lien avec la procédure qui ont touché les patients implantés ont été des difficultés ou des douleurs à la déglutition (30 % des participants), une dysarthrie ou des difficultés à articuler (26 % des participants), un hématome (19 % des participants) et un gonflement ou des contusions autour du site d'incision (19 % des participants).

Aucun effet secondaire grave en lien avec le dispositif ne s'est produit dans les 6 mois après l'implantation. La majorité des effets secondaires communiqués en lien avec le dispositif étaient légers et se sont résorbés en quelques jours. L'effet secondaire le plus fréquent lié au dispositif était une irritation cutanée locale, temporaire et légère, due à l'utilisation du patch adhésif (30 % des participants). Ces problèmes ont en général été résolus en appliquant une lotion pour la peau là où elle était irritée. Ils n'ont pas entraîné l'arrêt de la thérapie à l'aide des dispositifs implantés. Les autres effets secondaires liés au dispositif observés chez 11 % des patients comprenaient une abrasion ou une fasciculation de la langue, une cicatrisation anormale ou une gêne entraînée par la stimulation électrique. Ce dernier point a habituellement été résolu en reprogrammant les paramètres de stimulation.

Résultats de l'essai en termes de performance

Six mois après l'implantation, la réduction individuelle moyenne des événements par heure liés à l'IAH était de 47,3 %. L'IAH des patients est passé de 23,7±12,2 à 12,9±10,1, ce qui représente un changement médian de 10,8 événements par heure (valeur $p < 0,0001$).

IAH à la sélection et à 6 mois pour les patients qui sont arrivés jusqu'à la consultation à 6 mois



Une réduction significative du score IDO a été enregistrée entre la référence et la consultation 6 mois après l'implantation. Ce score est passé d'une moyenne de $19,1 \pm 11,2$ à $9,8 \pm 6,9$, ce qui représente en moyenne un changement de 9,3 épisodes/heure (valeur $p < 0,001$).

Tant la tendance à la somnolence diurne, mesurée par l'Échelle de somnolence d'Epworth, que la qualité de vie en termes de sommeil, évaluée au moyen du questionnaire FOSQ-10, se sont notablement améliorées. L'Échelle de somnolence d'Epworth est passée de $11,0 \pm 5,3$ à $8,0 \pm 5,4$, ce qui représente une modification moyenne de 3,3 unités (95 % CI 0,8-5,7, valeur $p = 0,0113$), tandis que le résultat FOSQ-10 a augmenté, de $15,3 \pm 3,3$ à $17,2 \pm 3,0$, à savoir une moyenne de changement de 1,9 unité (95 % CI 0,4-3,4, valeur $p = 0,0157$). L'objectif du FOSQ-10 est de démontrer une modification de la qualité de vie liée au sommeil lors de la consultation à 6 mois en comparaison avec la référence. Un score supérieur à 17 est considéré comme significatif sur le plan clinique. Un score inférieur à 8 pour l'Échelle de somnolence d'Epworth est considéré comme significatif sur le plan clinique. Enfin, l'index d'éveil (qui mesure la transition du sommeil profond vers un sommeil léger) a diminué de manière significative en passant de $28,7 \pm 11,5$ à $16,0 \pm 8,0$ (valeur $p < 0,0001$), ce qui représente une modification moyenne de 12,7 épisodes par heure.

Le tableau ci-dessous présente les différentes mesures liées aux résultats pour déterminer l'intention de traitement des patients :

Résultat	Référence (n=22)	6 mois (n=22)	Différence Moyenne (95 % CI)	Valeur P
IAH, épisodes/heure	$23,7 \pm (12,2)$	$12,9 \pm (10,1)$	$10,8 \pm (14,6 \text{ à } 7,0)$	$< 0,0001$
IDO, épisodes/heure	$19,1 \pm (11,2)$	$9,8 \pm (6,9)$	$9,3 \pm (13,1 \text{ à } 5,5)$	$< 0,0001$

Résultat	Référence (n=22)	6 mois (n=22)	Différence Moyenne (95 % CI)	Valeur P
FOSQ-10	15,3 ± (3,3)	17,2 ± (3,0)	1,9 ± (0,4 à 3,4)	0,0157
ESS	11,0 ± (5,3)*	8,0 ± (5,4)	3,0 ± (5,7 à 0,8)	0,0113
SaO ₂ <90 %, % temps	5,0 ± (6,0)	2,1 ± (3,0)	2,9 ± (4,6 à 1,3)	0,0015
Index d'éveil (Arousal Index), épisodes par heure	28,7 ± (11,5)	16,0 ± (8,0)	12,7 ± (16,6 à 8,9)	<0,0001
Efficacité du sommeil (%)	84,0 ± (10,8)	87,3 ± (8,9)	3,2 ± (0-01 à 6,4)	0,0494
Taux de réponse (Critères Sher) à 6 mois	11 patients sur 22 (50 %)		NA	

Légende

Les données sont une moyenne (écart type — SD) sauf en cas de spécification contraire. Index d'éveil (Arousal Index) = nombre d'éveils et réveils enregistrés pendant l'étude du sommeil. SaO₂ < 90 % = partie de la nuit caractérisée par une saturation en oxygène inférieure à 90 %. Efficacité du sommeil = ratio entre le temps total où le patient est endormi pendant la nuit et le temps total passé au lit. ESS = échelle de somnolence d'Epworth. FOSQ-10 = Questionnaire (comportant 10 questions) sur les résultats fonctionnels du sommeil. * signifie n=21

Autres paramètres et résultats

L'intensité du ronflement rapportée a été réduite, 65,0 % des partenaires dormant avec les patients indiquant lors de la consultation 6 mois après l'implantation, une absence de ronflements ou des ronflements uniquement légers en comparaison avec un chiffre de seulement 4,2 % au moment de référence. De plus, 91 % des patients ont indiqué qu'ils utilisaient le système Genio plus de 5 fois par semaine, dont 77 % plus de 5 heures par nuit.

L'étude BLAST OSA a démontré que la thérapie par système Genio était bien tolérée, qu'elle satisfaisait les paramètres et qu'elle était associée à une plus forte observance. L'essai a fait état d'une réduction significative de la gravité du SAOS et d'une amélioration de la somnolence et de la qualité de vie ainsi que d'un degré élevé de tolérance.

5.2. L'étude BETTER SLEEP

Nous menons à bien actuellement l'étude BETTER SLEEP, un essai clinique prospectif, ouvert, faisant intervenir deux groupes afin d'évaluer la sécurité et la performance à long terme du système Genio pour le traitement des patients adultes souffrant de SAOS, présentant ou non un CCC, sur une période de 36 mois suivant l'implantation. L'étude BETTER SLEEP comprend un sous-groupe de patients atteints de CCC qui sont actuellement contre-indiqués pour la stimulation unilatérale du nerf hypoglosse.

Les patients avec un score d'IAH modéré à sévère (compris entre 15 et 65) âgés de 21 à 75 ans étaient éligibles pour le recrutement s'ils avaient refusé, mal toléré, ou connu un échec avec le traitement PAP. Les patients ayant un indice de masse corporelle supérieur à 32 kg/m² ont été exclus. L'essai a

été autorisé par les autorités réglementaires australiennes et néo-zélandaises et est mené dans huit centres médicaux locaux.

Dans le cadre de l'étude BETTER SLEEP, 42 patients ont été implantés avec le système Genio, dont 18 présentant un CCC (à savoir 42,9 % de la population totale implantée) et 24 étant classés comme non-CCC. Trois patients dans chaque bras n'ont pas effectué leur polysomnographie à six mois et, par conséquent, l'analyse a été calculée sur la base de 36 patients (15 CCC, 21 non-CCC). Sur ces 36 patients, il y avait 23 répondants (64%), dont neuf des 15 patients CCC (60 %) et 14 des 21 patients non-CCC (67 %), à six mois.

L'objectif principal d'innocuité portait sur l'incidence des événements indésirables graves liés au dispositif entre le moment du consentement et jusqu'à six mois après l'implantation.

Les critères d'efficacité primaires et exploratoires ont été définis comme offrant une réduction moyenne de l'IAH (4 % de désaturation de l'oxygène IAH4) six mois après l'implantation pour l'ensemble de la cohorte et pour le sous-groupe présentant un CCC respectivement. La classification a suivi les orientations de l'American Academy of Sleep Medicine de 2014. Les paramètres secondaires relatifs à l'efficacité portaient sur l'indice de désaturation en oxygène évalué à 4 % (IDO4). La signification statistique a été évaluée à une valeur $p < 0,05$ en utilisant des tests t appariés.

La réduction globale était statistiquement significative avec une réduction de 11 points ($p < 0,001$), avec des réductions statistiquement significatives de 10 points ($p = 0,001$) dans la cohorte CCC et de 11 points ($p < 0,001$) dans la cohorte non-CCC. De plus, la réduction moyenne de l'IAH4 dépassait 70 % chez les répondants des cohortes CCC et non-CCC. Ces résultats sont soumis à un examen final et à une validation.

S'agissant des paramètres de sécurité primaires, aucun effet secondaire grave lié au dispositif n'avait été signalé six mois après implantation par les chercheurs du site. Le Comité des épisodes cliniques (CEC) a identifié deux effets secondaires graves liés au dispositif (migration de ce dernier, infection). L'analyse et la détermination finale des effets indésirables graves ou non menées à bien par un CEC indépendant ne sont pas encore terminées, et la qualification de ces effets pourrait donc encore évoluer.

Nous nous attendons à pouvoir annoncer des données complémentaires relatives à cet essai à mesure que des analyses supplémentaires seront réalisées. Nous avons l'intention de publier l'ensemble des données de l'essai dans une publication révisée par des pairs. L'étude BETTER SLEEP ne procédera pas à de nouveaux recrutements. Néanmoins, nous continuerons à assurer le suivi des patients faisant partie de la population évaluable et prévoyons de poursuivre ce travail sur une période de trois ans après implantation.

En octobre 2021, Nyxoah a reçu l'approbation d'indication de marquage CE pour le traitement des patients souffrant de SAOS et atteints de CCC, sur la base des données cliniques résultant de l'étude BETTER SLEEP.

De plus, en septembre 2021, nous avons obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis le déblocage de la désignation de dispositif Genio System dans le cadre du traitement du SAOS accompagné de CCC, ceci sur la base des données cliniques initiales de l'étude BETTER SLEEP.

5.3. L'étude EliSA

Après avoir obtenu l'homologation en Europe pour le système Genio en mars 2019, nous avons lancé l'étude EliSA ultérieure à la mise sur le marché européen sur le traitement de patients adultes

souffrant de SAOS modéré à sévère. Le premier objectif de cette étude consiste à confirmer l'innocuité à long terme de même que l'effet clinique du système Genio chez des patients adultes souffrant de SAOS modéré à sévère. Cet essai devrait suivre les patients sur une période de cinq ans. ELISA est une étude prospective portant sur un groupe unique. Elle se poursuit dans plusieurs centres et se penche sur le suivi clinique après mise sur le marché. Elle devrait recruter au moins 110 patients dans près de 25 centres de recherche européens.

5.4. L'essai pivot DREAM

En juin 2020, la FDA a approuvé la demande IDE que nous lui avons soumise, nous permettant de lancer notre étude pivot DREAM pour le système Genio. Notre étude DREAM est une étude prospective et ouverte qui se déroulera dans plusieurs centres. Les participants qui bénéficieront dans ce cadre d'une implantation du système Genio seront ensuite suivis pendant cinq ans afin d'en évaluer l'innocuité et l'efficacité pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère. Nous avons entrepris cette étude DREAM en tant qu'essai pivot IDE afin d'étayer la demande visant à obtenir l'autorisation de mise sur le marché de la FDA et, en fin de compte, le remboursement aux États-Unis pour l'HGNS bilatérale dans le cadre du traitement d'un SAOS modéré à sévère. L'essai devrait recruter 134 patients qui bénéficieront d'une implantation, avec des critères primaires de sécurité et d'efficacité à 12 mois. Au mois de décembre 2021, 26 patients avaient déjà reçu l'implant. Nous avons identifié 25 centres pour cette étude, dont 16 aux États-Unis. Quinze d'entre eux ont été actifs et ont recruté des patients depuis décembre 2021.

Le principal critère d'innocuité concerne l'incidence d'effets secondaires graves liés au dispositif douze mois après l'implantation. L'un des critères primaires conjoints quant à l'efficacité est le pourcentage de répondants présentant au moins une réduction de 50 % de l'IAH avec des hypopnées associées à une désaturation oxyhémoglobinée de 4 % et un IAH restant avec des hypopnées associées à une désaturation oxyhémoglobinée de 4 % inférieur à 20, ainsi qu'une réduction de 25 % de l'IDO entre la référence et la visite à douze mois. Les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère (score IAH compris entre 15 et 65) âgés de 22 à 75 ans étaient éligibles pour le recrutement s'ils avaient refusé, mal toléré, ou connu un échec avec le traitement PAP. Les patients présentant un indice de masse corporelle supérieur à 32 kg/m², un CCC observé pendant une endoscopie sous sommeil induit et un IAH mixte et central combiné supérieur à 25 par rapport à la polysomnographie de référence sont à exclure.

Nous prévoyons que les premières données à 12 mois seront disponibles au premier semestre 2023. À ce jour, quatre effets secondaires graves ont été rapportés.

6. Vente et marketing

Nous avons agrandi notre équipe commerciale qui compte maintenant plus d'une douzaine de personnes (représentants commerciaux, ingénieurs de terrain et experts en marketing) disposant d'une expérience collective substantielle de la vente de dispositifs médicaux, de l'éducation et du domaine clinique pour accompagner la commercialisation du système Genio. Nous ciblons initialement des marchés d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, pour lesquels nous avons identifié une stratégie d'exécution ou une procédure de remboursement claire. En Allemagne, nous avons obtenu le remboursement sous un code DRG dédié pour la stimulation du nerf hypoglosse et en Suisse, nous avons récemment obtenu de l'OFS le remboursement dans le cadre d'un code DRG spécifique au SAOS. Chacune de ces couvertures de remboursement inclut le coût du système Genio, la procédure d'implantation, le séjour à l'hôpital et le suivi. Nous avons entamé le lancement commercial du système Genio en juillet 2020. Notre équipe de vente en Allemagne comprend un

directeur national et plusieurs représentants et ingénieurs de terrain. Ils bénéficient du soutien de notre équipe centrale. En 2021, nous avons entrepris de commercialiser des produits en Suisse et avons par ailleurs engrangé les premiers revenus en Espagne. Nous prévoyons de lancer la commercialisation aux Pays-Bas et en Finlande en 2022.

Nous avons adopté une approche systématique pour la commercialisation du système Genio dans certains pays européens en mettant l'accent sur un engagement actif et sur le développement des marchés au niveau des patients, des médecins et des hôpitaux. Notre système Genio dispose d'un marquage CE pour le SAOS pour les patients souffrant d'un SAOS modéré à sévère en Europe. Nous commercialisons notre système Genio auprès de médecins et d'hôpitaux où des médecins oto-rhino-laryngologistes (ou ORL), des médecins spécialistes des troubles du sommeil et des généralistes voient, diagnostiquent et traitent des patients souffrant de SAOS. Nous avons mis au point une stratégie de mise sur le marché méthodique pour informer et développer le marché, ainsi qu'une stratégie commerciale sur mesure pour nous adapter aux besoins du marché local, dans le but de maximiser la pénétration du traitement et l'expansion de la base de patients.

Notre stratégie initiale consiste à déployer une approche ciblée pour accroître la pénétration de la thérapie au sein de groupes de pratique médicale spécifiques plutôt que d'adopter une vaste stratégie de contact avec les médecins de manière générale. Notre organisation de vente et de marketing se concentre sur la priorité à accorder aux centres combinant des volumes élevés et une implantation stratégique, ainsi que sur des relations de longue durée avec les médecins-clés ayant des liens importants avec la population de patients souffrant de SAOS pour lesquels le système Genio est une indication. Nous concentrons nos efforts sur le développement de « Centres d'Excellence » dans lesquels nous prévoyons d'investir pour faire du système Genio l'option de traitement privilégiée pour les patients concernés souffrant d'un SAOS modéré à sévère et qui nécessitent une alternative aux thérapies de première ligne conventionnelles. En appliquant un modèle de commercialisation directe dans la plupart de nos marchés-cibles, nous prévoyons de recourir à des gestionnaires de comptes pour soutenir ces Centres d'Excellence afin de renforcer le réseau de référence des médecins et d'orienter de nouveaux patients vers ces mêmes centres. Nous nous attendons à augmenter progressivement l'échelle de l'organisation commerciale à mesure que nous avons accès aux différents pays que nous ciblons et y entrons. En fonction de l'expérience acquise grâce au déploiement commercial initial en Europe, mais tout en tenant compte des aspects particuliers des marchés locaux, nous déterminerons et préparerons ce que nous estimons être la structure de vente et de marketing la plus adéquate pour le lancement commercial aux États-Unis si nous obtenons l'autorisation de mise sur le marché.

Nos représentants en vente directe et nos ingénieurs sur le terrain, auxquels nous ferons référence sous le nom d'équipe de développement du marché, posséderont en général une expérience substantielle, en particulier pour ce qui est des patients, des médecins et des organismes de paiement dans le domaine ORL ou de la neurostimulation. Notre équipe de vente travaille en priorité sur les centres où les activités ORL sont conséquentes et sur les centres spécialisés en troubles du sommeil. Elle noue des relations solides avec des médecins-clés comme les spécialistes des troubles du sommeil, les ORL et les généralistes qui ont des liens affirmés avec les populations de patients SAOS qui pourraient être éligibles pour le système Genio. Nous ciblons par ailleurs les électrophysiologistes cardiaques, les cardiologues, les chirurgiens cardiovasculaires et les dentistes, qui constituent une seconde base de référence de patients SAOS pour les médecins ORL. Nous accompagnons les médecins pour tous les aspects caractérisant le parcours du patient, du diagnostic initial jusqu'au suivi post-implantation en passant par le soutien chirurgical.

Nous cherchons à établir des partenariats sur le long terme avec des leaders d'opinion importants et avec des associations de patients, sur une base de respect mutuel et de prise en compte des besoins des patients et de nos clients. Notre organisation de marketing s'attache à sensibiliser les médecins au travers de l'établissement de réseaux de référence, de l'éducation ainsi qu'en travaillant avec les leaders d'opinion importants et en les formant. Nous avons par ailleurs élaboré et mis en œuvre une stratégie de marketing direct dédiée avec les patients, en adéquation avec les réglementations locales dans les pays choisis. Au travers de campagnes numériques ciblées et de campagnes avec les médias offline, nous sensibilisons, nous contactons les patients éligibles pour le système Genio et les attirons vers les centres d'excellence actifs. Nous avons élaboré des programmes dédiés d'enseignement et de formation qui aboutissent à une certification délivrée par un surveillant approuvé. Ces programmes d'enseignement et de formation permettront aux centres de traitement des troubles du sommeil et aux chirurgiens en charge de l'implantation de bénéficier d'un excellent apprentissage quant à la technologie du système Genio, des connaissances les plus récentes et les plus à jour sur la procédure d'implantation et l'optimisation de la thérapie, ainsi que d'informations relatives à la science de la stimulation du nerf hypoglosse. De plus, ces programmes d'enseignement et de formation promouvoir une meilleure compréhension du SAOS, ce qui, à notre avis, se traduira par une optimisation des résultats thérapeutiques pour les utilisateurs du système Genio, une meilleure compréhension des avantages et des risques de cette technologie, et une confiance accrue envers la sécurité que celle-ci leur offre.

Nous sensibiliserons par ailleurs au sujet du système Genio par le biais des réseaux sociaux numériques. L'objectif de cette approche est de cibler les patients et de les sensibiliser au sujet de nos webinaires de formation et de notre site web où ils pourront trouver de nombreuses informations sur le SAOS et les effets et avantages du système Genio, ceci sur la base de l'étiquetage approuvé. En outre, pour élargir encore la sensibilisation et renforcer la formation des médecins et des patients, notre équipe de marketing a élaboré en interne les ressources nécessaires pour aider ces derniers à obtenir le remboursement correspondant aux procédures réalisées.

7. Recherche et développement

En plus de nos études cliniques en cours, nous nous engageons également à poursuivre nos efforts de recherche et de développement associés au système Genio, en mettant l'accent sur l'amélioration des résultats cliniques, l'optimisation de l'adoption et du confort des patients, l'élargissement de l'accès pour un plus grand nombre de patients et l'augmentation du nombre de médecins pouvant effectuer la procédure d'implantation. Les efforts de recherche et de développement à court terme mettront principalement l'accent sur l'amélioration technologique continue du système Genio. Ces améliorations portent entre autres sur les caractéristiques visant à renforcer la possibilité pour le médecin de suivre l'observance du patient et l'efficacité thérapeutique. Nous continuons de renforcer notre plateforme technologique évolutive, afin de lancer rapidement et de manière simplifiée de nouvelles caractéristiques et fonctionnalités (par logiciel, firmware, hardware, mises à jour et mises à niveau) et d'améliorer le traitement. En janvier 2021, nous avons conclu un accord de licence exclusif avec l'Université Vanderbilt afin de poursuivre le développement des nouvelles technologies de neurostimulation pour le traitement des troubles respiratoires du sommeil. Nous pensons que ces nouveaux traitements potentiels se concentreront sur la stimulation de l'anse cervicale, la fibre efférente du nerf glossopharyngien ou des nerfs qui innervent le muscle palatoglosse et/ou palatopharyngien.

D'autres améliorations ou un produit de nouvelle génération pourraient également doter le système Genio de caractéristiques ou de services supplémentaires, ce qui ouvrirait potentiellement la porte à

la possibilité de générer plus de revenus grâce aux données recueillies. Par exemple, la future génération de produits devrait selon nous se concentrer sur la capacité à évaluer des variables liées à la qualité du sommeil des patients, notamment le suivi du débit respiratoire du patient, les ronflements, les mouvements et les positions adoptées pendant le sommeil ainsi que sur la possibilité de connecter le système Genio au cloud. Nous estimons que ce type d'information nous permettra de surveiller et de mieux comprendre la qualité du sommeil et l'état respiratoire du patient, données que nous pourrions envisager de partager avec les parties prenantes clés. Par exemple, nous envisageons des solutions pour renforcer l'observance du patient à l'égard de la thérapie en lui permettant d'assurer le suivi régulier du traitement reçu à l'aide d'outils de connectivité en matière de soins de santé. Nous explorons par ailleurs d'autres outils qui, à l'avenir, permettraient d'offrir aux spécialistes du sommeil un accès au statut détaillé de la thérapie des patients par le biais d'une plateforme numérique de gestion des soins. Ils pourraient ainsi évaluer, à distance et potentiellement moyennant remboursement, la situation des patients et ajuster les paramètres du traitement du système Genio. Selon nous, la localisation du système Genio près des voies respiratoires est optimale pour détecter et analyser les variables respiratoires et celles du sommeil.

Nous prévoyons d'établir une plateforme technologique évolutive permettant de lancer rapidement et de manière simplifiée de nouvelles caractéristiques et fonctionnalités (par logiciel, firmware, hardware, mises à jour et mises à niveau) et d'améliorer la thérapie. Selon nous, la puce d'activation externe du système Genio devrait permettre des améliorations du système en externe, sans requérir une intervention chirurgicale supplémentaire.

8. Fabrication et approvisionnement

Nous dépendons de tiers pour la fabrication et l'approvisionnement de tous les composants du système Genio conformément à nos spécifications. La plupart des composants proviennent de fournisseurs uniques. Nos principaux fournisseurs de composants sont Medistri SA, Resonetics, VSI Parylene, Reinhardt Microtech GmbH (Cicor), Lust Hybrid, Meko, et S&D Tech SRL. Les matières premières qu'utilisent ces fournisseurs sont achetées sur le marché libre. Nous continuerons à chercher des fournisseurs supplémentaires ou alternatifs pour les composants provenant actuellement d'une source unique et avons l'intention d'assurer un niveau de stock raisonnable pour ceux-ci de manière à permettre une production continue pendant une période limitée, par exemple pendant la phase de transition vers un autre fournisseur.

Nous collaborons avec des tiers pour la fabrication et l'approvisionnement des composants du stimulateur implantable et du stimulateur externe. L'assemblage initial des différents composants électroniques est effectué par plusieurs fournisseurs externes. L'assemblage final des éléments du stimulateur externe et la toute dernière étape du stimulateur implantable (moulage en silicone) sont réalisés en interne par notre équipe de fabrication dans la salle blanche de notre site à Tel-Aviv, en Israël. La capacité de notre site à Tel-Aviv devrait couvrir la demande de produits attendue pour 2022. Nous mettons la dernière main à l'établissement de notre site de fabrication à Liège (Belgique) qui devrait nous offrir une capacité supplémentaire pour l'assemblage des stimulateurs externes et des stimulateurs implantables à mesure que nous concrétisons nos plans de commercialisation.

Nous collaborons avec des tiers pour la fabrication et l'approvisionnement des composants électroniques et plastiques de la puce d'activation et du chargeur. L'assemblage final de ces éléments est effectué par notre équipe de fabrication dans nos installations à Tel-Aviv. En Belgique, nous avons externalisé l'assemblage de la puce d'activation et du chargeur à un fournisseur externe. La fabrication du patch adhésif est totalement externalisée à un fournisseur-tiers établi en Israël.

9. IPO sur le NASDAQ

En juillet 2021, la Société a levé 97,8 millions \$ à la suite de l'offre publique initiale (« IPO ») de 3.260.250 nouvelles actions de la Société sur le Nasdaq, à un prix public de 30 \$ par action.

10. Événements importants survenus après la date de clôture du bilan

Le 10 février 2022, la Société a émis 25.000 actions dans le cadre d'un exercice de 50 warrants ESOP 2016 (chacun donnant droit à 500 actions). À la date du présent Rapport annuel, le capital de la Société s'établit par conséquent à 4.431.664,69 EUR, représenté par 25.797.359 actions.

11. Analyse des chiffres et résultats annuels

11.1. Actif

La situation de l'actif de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2021, incluant une comparaison quant à l'exercice précédent, se présente comme suit :

	31 décembre			
	2021	2020	Variation	Variation (%)
Actif				
Frais d'établissement	11.709.906	6.149.881	5.560.025	90%
Actifs immobilisés				
Immobilisations incorporelles	23.085.979	14.485.404	8.600.575	50%
Immobilisations corporelles	1.532.807	293.159	1.239.648	423%
Immobilisations financières	24.164	18.091	6.073	34%
	24.642.950	14.796.654	9.846.296	67%
Actifs circulants				
Stock et commandes en cours d'exécution	345.998	55.435	290.563	524%
Créances à un an au plus	632.770	695.238	-62.468	-9%
	978.768	750.673	228.095	30%
Valeurs disponibles	131.247.463	90.446.826	40.800.637	45%
Compte de régularisation	1.644.893	97.126	1.547.767	1,594%
Total de l'actif	170.223.980	112.241.160	57.982.820	52%

11.1.1. *Frais d'établissement*

Le 2 juillet 2021, la société a réalisé son introduction en bourse sur le « Nasdaq ». Il s'agit de la seconde offre publique à la suite de celle réalisée avec succès sur Euronext l'année dernière. Les coûts liés à l'introduction en bourse, et comptabilisés comme frais d'établissement, sont principalement des honoraires d'avocats, les coûts liés aux institutions financières et les honoraires du commissaire aux

comptes. Ces dépenses ont été activées et seront amorties sur cinq ans à compter du premier jour de la cotation en bourse.

La variation de l'année s'explique par cette seconde introduction en bourse (KEUR 7.587) et les amortissements enregistrés (KEUR 2.027).

11.1.2. Actifs immobilisés

Les actifs immobilisés sont subdivisés en 3 catégories, à savoir : actifs incorporels, corporels et financiers. La variation des actifs immobilisés s'explique comme suit :

- En 2021, les frais de développement, relatif aux projets cliniques et de R&D, ont été activés pour un montant supplémentaire de KEUR 9.503. A partir du 01 janvier 2021, l'amortissement des frais de développement a débuté, pour atteindre un montant de KEUR 902. Les immobilisations incorporelles sont amorties linéairement sur une période de 14 ans (durée de vie des brevets) à partir de l'achèvement de la phase de développement de chaque projet.
- L'augmentation des immobilisations corporelles résulte d'une part de l'achat d'équipements de laboratoire dans le but de soutenir la production locale et les projets en phase de développement. D'autre part, des investissements ont été réalisés afin de rendre les unités de productions conformes aux exigences réglementaires et de qualités.

11.1.3. Actifs circulants

Nyxoah continue de soutenir la croissance ses activités commerciales en Europe. Dans le but de développer les ventes, la Société a amélioré ses capacités de production afin de disposer de stocks commerciaux suffisants, dont la valeur à la date de clôture des comptes annuels s'élève à KEUR 346. D'autre part, les actifs circulants augmentent comparativement à 2020, suite aux multiples ventes réalisées en décembre 2021. Les créances commerciales s'élèvent à KEUR 228 en 2021 (KEUR 234 en 2020).

11.1.4. Valeurs disponibles

Les valeurs disponibles de l'entreprise sont de l'ordre de KEUR 131.247 à la date de clôture des comptes statutaires. L'augmentation des valeurs disponibles de KEUR 40.800, comparativement à la période précédente, s'explique par l'IPO du 02 Juillet 2021.

11.1.5. Compte de régularisation

L'augmentation du compte de régularisation au 31 décembre 2021, par rapport au 31 décembre 2020, est principalement due à la comptabilisation de factures portant sur plusieurs exercices comptables telles que les assurances D&O (KEUR 1.068) et l'accord de donation avec l'institut de Mannheim (KEUR 144).

11.2. Passif

La situation du passif de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2021, incluant une comparaison avec l'exercice précédent, se présente comme suit :

	As of 31 December			
	2021	2020	Variation	Variation (%)
Capitaux propres et passif				
Capitaux propres	164.065.475	105.771.637	58.293.838	55%
Provisions et impôts différés	11.647	3.270	8.377	256%
Dettes à plus d'un an	1.275.843	1.537.177	-261.334	-17%
Dettes à un an au plus				
Dettes à plus d'un an échéant dans l'année	443.000	544.667	-101.667	-19%
Dettes commerciales	2.470.070	2.806.379	-336.309	-12%
Dettes fiscales, sociales et salariales	566.584	479.345	87.239	18%
Autres dettes	387.079	744.183	-357.104	-48%
	3.866.733	4.574.574	-707.841	-15%
Compte de régularisation	1.004.282	354.502	649.779	184%
Total du passif	170.223.980	112.241.160	57.982.820	52%

11.2.1. Capitaux propres

A la suite de l'offre publique et des exercices de warrants susmentionnés, le capital social et la prime d'émission ont augmenté respectivement de KEUR 631 et KEUR 84.684. Ces augmentations sont compensées par la perte de l'année de KEUR 27.021 entraînant une augmentation de KEUR 58.304 des fonds propres.

11.2.2. Dettes à plus d'un an

Les dettes à long terme peuvent être séparées en deux catégories différentes, à savoir : le prêt Novallia et les avances récupérables émises par la Région Wallonne. La diminution de KEUR 261 représente la partie de la dette transférée dans les passifs à court terme, exigible en 2021. Dans le but d'avoir une situation reprenant la partie à court terme et la partie à long terme, nous renvoyons au tableau réalisé ci-dessous.

Numéro de convention	Montant contractuel	Montant reçu	Dettes initiales	Montant remboursé	Dettes LT	Dettes CT
6472	1.600.000,00	1.600.000,00	480.000,00	450.000,00	0,00	30.000,00
6839	2.160.000,00	2.160.000,00	648.000,00	184.000,00	224.000,00	240.000,00
6840	2.400.000,00	2.400.000,00	720.000,00	135.000,00	510.000,00	75.000,00
7388	1.466.701,00	1.466.701,00	440.010,00	29.334,00	396.009,00	14.667,00
Total	<u>7.626.701,00</u>	<u>7.626.701,00</u>	<u>2.288.010,00</u>	<u>798.334,00</u>	<u>1.130.009,00</u>	<u>359.667,00</u>

11.2.3. Dettes à un an au plus

Le passif à court terme reprend notamment les dettes commerciales et les dettes avec les entreprises liées. Les dettes commerciales en 2021 sont moins importantes qu'en 2020 en raison du paiement de la provision pour une " indemnité de sortie " en lien avec l'introduction en bourse d'Euronext, payable au directeur financier de la Société et calculée sur la base de la valeur actuelle de la Société. Cette diminution est en partie compensée par les dettes relatives aux projets de R&D et les études cliniques menées.

Les dettes vis-à-vis des entreprises liées sont quant à elles en augmentation suite, entre autres, à l'augmentation des projets de recherches et développements réalisés en Israël qui sont rechargés à la Société.

Etant donné que le passif est principalement expliqué par les conventions établies avec la Région Wallonne, le tableau ci-dessus détaille la situation actuelle des différentes avances récupérables.

11.2.4. Comptes de régularisations

Le montant relatif aux comptes de régularisations est en augmentation suite au traitement comptable des produits financiers (Call/Put) en raison de l'évaluation à la juste valeur et de la reconnaissance des primes détenues par la société pour gérer la trésorerie. Ces montants s'élèvent respectivement à KEUR 334 et KEUR 334.

11.3. Compte de résultats

La situation du compte de résultats de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2021, incluant une comparaison quant à l'exercice précédent, se présente comme suit :

	2021	2020	Variation	Variation (%)
Compte de résultats				
Ventes et prestations				
Chiffre d'affaires	862.860	69.160	793.700	1,148%
En-cours de fabrication, produits finis et commandes en cours d'exécution: augmentation (réduction)	290.563	55.435	235.128	424%
Autres produits d'exploitation	980.125	977.033	3.092	0%
Production immobilisée	9.502.672	9.381.248	121.424	1%
	11.636.220	10.482.876	1.153.344	11%
Coûts des ventes et des prestations				
Approvisionnements et marchandises	-303.485	-30.080	-273.405	909%
En-cours de fabrication, produits finis et commandes en cours d'exécution: augmentation (réduction)	0,00	-55.435	55.435	-100%
Coûts de recherches et de développements	-23.530.444	-14.253.789	-9.276.655	65%
- Services et biens divers	-22.285.873	-13.147.814	-9.138.059	70%

	2021	2020	Variation	Variation (%)
- Rémunérations, charges sociales et pensions	-1.244.521	-1.105.975	-138.546	13%
Frais généraux et administratifs	-20.138.389	-11.088.813	-9.049.576	82%
- Services et biens divers	-17.451.163	-10.226.276	-7.224.887	71%
- Rémunérations, charges sociales et pensions	-2.687.226	-862.537	-1.824.689	212%
Amortissements et réductions de valeur sur frais d'établissement, sur immobilisations incorporelles et corporelles	-3.046.552	-440.339	-2,606,213	592%
Provisions pour risques et charges : dotations (utilisations et reprises)	-8.376	-3.270	-5.106	156%
Autres charges d'exploitation	-21.386	-69.789	48.403	-69%
Charges d'exploitation non récurrentes	7.587.260	6.481.501	1.105.759	17%
Perte d'exploitation	-27.825.103	-8.977.137	-18.847.966	210%
Produits financiers	3.669.661	115.404	3.554.257	3080%
Charges financières	-2.855.365	-2.263.321	-592.044	26%
Impôts sur le résultat	-10.504	-621	-9.883	1592%
Perte de l'exercice	-27.021.311	-11.125.675	-15.895.636	143%

11.3.1. Revenus

La société poursuit sa croissance sous le codage HGNS NUB existant en Allemagne, générant des revenus à hauteur de KEUR 809 en 2021 (KEUR 69 en 2020). La partie restante des ventes a été générée en Espagne et en Belgique.

Pour soutenir la croissance des ventes, la fabrication des dispositifs destinés à la vente suit la même tendance ayant un impact sur le compte de variation des stocks.

Les autres produits d'exploitation ont diminué suite au dernier paiement reçu de la Région wallonne en 2020 en rapport avec l'avance remboursable 6840 (voir tableau ci-dessus). De plus, les mouvements avec la filiale en Australie ont diminué étant donné le stade actuel des études cliniques.

Le résultat opérationnel non récurrent augmente à la suite d'une refacturation intra-groupe vers les filiales israélienne et américaine.

11.3.2. Frais de fonctionnement

- Les coûts d'exploitation affichent une augmentation significative par rapport à 2020. Cela s'explique par plusieurs facteurs :
- Les coûts de production ont augmenté en raison de la production des dispositifs vendus en 2021.
- Les coûts de recherche et développement ont augmenté en raison de l'augmentation des projets de R&D et des projets cliniques, respectivement, gérés par Nyxoah LTD et Nyxoah INC. Notons que ces coûts sont imputés à Nyxoah SA. Les frais de recherche et développement comprennent également un montant de KEUR 2.050 relatif au développement du système

Genio® avec Cochlear. Enfin, les coûts des essais cliniques en 2021 ont augmenté de manière significative par rapport à 2020 en raison des différentes études cliniques menées en Australie, en Europe mais surtout aux États-Unis.

- Les frais généraux ont augmenté en raison de la croissance des activités de la Société et des projets internes gérés par les consultants et les membres de l'organisation.
- Les coûts salariaux ont augmenté en raison du recrutement supplémentaire dans les départements R&D et G&A. Ceci reflète l'expansion des activités de la société.
- Les amortissements ont augmenté en raison de l'activation des coûts supplémentaires liés à la seconde introduction en bourse et de l'acquisition d'équipements destinés à soutenir le processus de fabrication. Certains actifs incorporels ont commencé à être amortis à partir du 1er janvier 2021.
- L'activation des coûts de développement a augmenté en raison des activités d'essais cliniques réalisées en Europe, en Australie et aux États-Unis, et de la refacturation des coûts par les filiales israélienne et américaine.

Les charges d'exploitation non récurrentes ont diminuées étant donné que l'activation des coûts liés à l'introduction en bourse sur le Nasdaq a été déduite des frais généraux. Les charges d'exploitation non récurrentes comprennent une refacturation interentreprises vers les filiales israélienne et américaine.

11.3.3. 5.3.4. Produits Financiers

Les produits financiers ont augmenté suite à la réévaluation, en fin d'année, du solde bancaire en USD.

11.3.4. Charges financières

- Les charges financières ont augmenté de manière significative en 2021 par rapport à 2020. Cette augmentation s'explique comme suit :

Les banques facturent à la Société des intérêts négatifs pour les liquidités en banque. Afin de gérer la trésorerie, la Société procède à des stratégies d'investissement en fonction des besoins actuels/futurs en euros et en devises étrangères. La Société possède des contrats « Call & Put » qui ont été évalués à leur juste valeur et comptabilisés dans les charges financières à la fin de l'exercice.

La Société a réduit de valeur tous les transferts de trésorerie réalisés dans le but de soutenir les activités de la filiale australienne. Les montants transférés en 2021 sont significativement plus importants qu'en 2020.

Les différences de taux de change sont également un facteur important car la Société traite de plus en plus avec des sociétés étrangères.

La perte de l'exercice à affecter s'élève à € 27.021.311. Le Conseil d'administration propose d'affecter le résultat de l'année de la manière suivante :

Bénéfices (pertes) de l'exercice à affecter : (27.021.311)

Bénéfices (pertes) reportés : (55.528.215)

Perte à reporter : **(82.549.525)**

12. Information quant à l'utilisation d'instruments financiers

Nyxoah SA utilise des placements financiers pour couvrir son risque de change dans le cadre du transfert de fonds vers les filiales du groupe. Dans le cadre de ces investissements, la société utilise des stratégies appelées Call & Put/Swaps sur les devises. Les produits dérivés sont initialement enregistrés à leur juste valeur ; les coûts de transaction sont comptabilisés dans le compte de résultat ; les primes reçues sont enregistrées dans un compte d'attente jusqu'à la conclusion du contrat. Les instruments financiers sont ensuite réévalués à leur juste valeur.

13. Principaux risques et incertitudes

Les principaux risques associés aux activités de la Société incluent (notamment mais sans s'y limiter) les risques susmentionnés.

13.1. Risques liés au développement clinique

Même si la Société a obtenu une certification, le marquage « CE » en Europe pour le système Genio® sur la base des premiers résultats positifs des essais cliniques, rien ne garantit que la société sera en mesure de maintenir sa certification actuelle ou d'obtenir une certification supplémentaire ou des autorisations de mise sur le marché dans d'autres juridictions, y compris les États-Unis, ou que les résultats des essais cliniques en cours et prévus seront suffisants pour nous permettre d'obtenir ou de maintenir ces certifications ou autorisations.

Même si la société a obtenu la certification (marquage « CE ») en Europe pour le système Genio® sur la base des résultats positifs de l'essai clinique de Stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour le traitement du syndrome d'apnée obstructive du sommeil, ou BLAST, rien ne garantit que les essais cliniques en cours et futurs que la Société peut mener pour soutenir d'autres autorisations de mise sur le marché, certifications ou habilitations (ou pour maintenir les autorisations existantes) porteront leurs fruits et que le système Genio® fonctionnera comme prévu. La Société peut être amenée à développer davantage de preuves cliniques que prévu avant de pouvoir démontrer à la satisfaction de la FDA ou d'autres autorités réglementaires que le système Genio® est sûr et efficace pour son utilisation prévue, le cas échéant. Pour obtenir un certificat de conformité, les fabricants doivent respecter les exigences essentielles énoncées dans la directive 93/42/CEE du Conseil, la directive relative aux dispositifs médicaux implantables actifs 90/385/CEE du Conseil, ou le règlement relatif aux dispositifs médicaux (UE) 2017/745 du Parlement européen, et notamment démontrer que les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à ne pas compromettre l'état clinique ou la sécurité des patients, ou la sécurité et la santé des utilisateurs et d'autres personnes (que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels). En outre, les dispositifs médicaux doivent atteindre les performances prévues par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière appropriée. Cependant, si le système Genio® cause ou contribue à causer des blessures aux consommateurs ou d'autres préjudices, ou si d'autres problèmes sérieux surgissent quant aux performances du dispositif, il pourra être nécessaire de mener d'autres essais cliniques pour confirmer qu'il peut fonctionner de manière sûre et efficace.

En particulier, même si la certification a été obtenue en Europe, rien ne garantit la réussite de l'étude pivot américaine ou une future autorisation de mise sur le marché américaine. La norme d'examen de la FDA diffère de celle requise pour obtenir une marque « CE » en Europe, qui indique seulement que le dispositif en question est en totale conformité avec la législation européenne. Les dispositifs médicaux certifiés pour mise sur le marché dans l'Union européenne doivent notamment démontrer qu'ils sont conçus et fabriqués de manière à ne pas compromettre l'état clinique ou la sécurité des

patients, ou la sécurité et la santé des utilisateurs et des autres personnes. D'autre part, avant l'approbation par la FDA d'un dispositif médical aux États-Unis, il faut non seulement démontrer que le dispositif est sûr, mais aussi qu'il est efficace pour l'usage auquel il est destiné ou, dans le cas d'une autorisation 510(k), qu'il est substantiellement équivalent à un dispositif équivalent.

L'attrait des patients pour réaliser des essais cliniques et l'atteinte des objectifs des essais cliniques peuvent s'avérer plus coûteux et plus longs que prévu, ont déjà subi l'impact négatif de la pandémie de COVID-19 en cours, et pourraient être affectés par une autre crise sanitaire.

Afin de mener ses essais cliniques, la Société doit recruter, sélectionner et inscrire des patients éligibles. Les patients peuvent être identifiés dans la propre clinique ou le propre hôpital de l'investigateur, ou être envoyés par un autre médecin. Les participants potentiels d'un essai clinique doivent fournir un consentement éclairé avant de se soumettre à certains essais cliniques destinés à déterminer l'éligibilité du patient sur la base des critères d'inclusion/exclusion. Par conséquent, au moment du consentement éclairé, la Société ne sait pas si un patient pourra participer à l'essai. Par exemple, les patients atteints de CCC sont exclus de l'essai DREAM, et la Société ne peut pas déterminer l'éligibilité avant que le patient ait consenti et subi une endoscopie sous sommeil induit. À cette fin, la Société devra sélectionner beaucoup plus de patients qu'elle n'a l'intention d'en recruter afin de répondre aux critères de recrutement. Une fois qu'un patient est déterminé éligible et enrôlé dans l'essai clinique, il doit se conformer aux exigences de l'essai et subir des tests périodiques qui prennent du temps, notamment un test de sommeil dans un laboratoire du sommeil. Tous les patients qui se soumettent à la sélection ne pourront finalement pas être recrutés pour les essais cliniques. Il se peut également que certains participants recrutés ne respectent pas les exigences de l'essai, ce qui engendre des données médiocres ou inutilisables, ou que certains se retirent de l'essai, ce qui est susceptible d'en compromettre les résultats.

Il se peut que la Société ne soit pas à même d'entreprendre, de poursuivre et/ou de terminer les essais cliniques en temps voulu si elle se trouve dans l'impossibilité de recruter suffisamment de patients éligibles pour participer à ces essais pendant la période de recrutement prévue telle qu'exigée par les autorités réglementaires compétentes aux États-Unis, en Europe et dans toute autre juridiction applicable.

Les retards dans le recrutement des sujets ou l'incapacité des sujets de l'essai à continuer à participer à un essai clinique peuvent retarder le début ou la fin de celui-ci, entraîner une augmentation des coûts qu'il implique ainsi que des retards, ou entraîner son échec. Le recrutement des patients dans les essais cliniques peut être affecté par de nombreux facteurs, notamment :

- le fait que le système Genio® soit un dispositif implantable nécessitant que les sujets des essais cliniques subissent une intervention chirurgicale ;
- l'existence d'un dispositif concurrent bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché de la FDA et de données à long terme étayant sa sécurité et son efficacité ;
- les perceptions des cliniciens et des patients quant aux avantages et aux risques potentiels du système Genio® par rapport aux autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit candidat qui pourrait être approuvé pour les indications que la Société étudie ;
- la gravité de l'affection, un SAOS modéré à grave, en cours d'investigation et les perceptions des cliniciens et des patients quant aux avantages et aux risques

potentiels du système Genio® par rapport aux autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit candidat qui pourrait être approuvé pour cette indication ;

- la taille et la nature de la population de patients ;
- la gravité de la maladie étudiée ;
- les critères d'éligibilité de l'essai en question ;
- l'adhésion du sujet au protocole de l'essai ;
- la conception de l'essai clinique ;
- les pratiques d'orientation des médecins ;
- les limitations imposées au recrutement par les autorités réglementaires ou d'autres organismes ;
- la capacité d'assurer un suivi adéquat des patients pendant le traitement et après celui-ci ;
- la proximité et la disponibilité de sites d'essais cliniques pour les sujets potentiels ;
- l'approbation d'autres dispositifs ou produits thérapeutiques pour les indications cibles ;
- les efforts pour faciliter le recrutement dans les délais ;
- d'autres essais cliniques en concurrence pour les mêmes patients cibles que ceux de la Société ; et
- la nécessité pour les sujets de l'essai de consacrer leur temps à de multiples visites à la clinique et/ou au laboratoire du sommeil pour des tests, y compris un test de sommeil en laboratoire, faisant partie des essais cliniques.

En outre, en conséquence de la pandémie de COVID-19 et des règles connexes de « confinement » ou de « quarantaine » et d'autres mesures en matière de santé publique, la Société a connu et pourrait connaître à l'avenir des perturbations susceptibles d'avoir une incidence importante sur la capacité de recruter des patients pour participer aux essais ou désorganiser autrement le fonctionnement normal du système de santé, ce qui pourrait compromettre la capacité de la Société à mener ses essais cliniques et ses activités en général comme prévu. Les retards initiaux ont été dus au confinement imposé par le COVID, à l'activation séquentielle des sites, au recours à la surveillance à distance et à l'absence d'un mécanisme fiable de recrutement des patients. À l'heure actuelle, une campagne ciblée auprès des patients avec des sélectionneurs secondaires contribue à accélérer le recrutement dans l'étude, tandis que les problèmes liés à la surveillance ont été largement résolus.

Parmi les causes de perturbation potentielles, citons notamment sans s'y limiter :

- le retard de la formation des chirurgiens en raison des limitations en matière de déplacements des chirurgiens à former, des surveillants et du personnel de la Société ;
- le retard de la formation des chirurgiens dû à la fermeture ou à l'utilisation restreinte des morgues qui accueillent les sessions de formation ;
- la limitation du nombre d'implants en raison du COVID-19 et des recommandations des autorités réglementaires ou sanitaires visant à limiter les chirurgies électives ;

- les retards dans l'ouverture de site et le recrutement des sujets en raison de la réaffectation des ressources de santé pour la conduite des essais cliniques, y compris l'indisponibilité, le détournement ou la réaffectation de ressources et d'installations des hôpitaux servant de sites d'essais cliniques de la Société et du personnel hospitalier soutenant la conduite des essais cliniques de la Société ;
- les retards ou les difficultés dans le recrutement de sujets pour les essais de la Société du fait que dans certains cas, le COVID-19 a découragé des patients à participer ou à continuer à participer aux essais cliniques, entraînant la nécessité de recruter de nouveaux patients potentiels et de réaliser de nouveaux processus de sélection ;
- l'augmentation du taux de retrait de sujets des essais cliniques de la Société après leur recrutement en raison de la contraction du COVID-19 ou d'autres problèmes de santé, ou de leur mise en quarantaine forcée ;
- le non-respect potentiel des protocoles d'essais cliniques par les sujets si la quarantaine entrave les mouvements des patients, ou interrompt ou limite les services de soins de santé ; et
- les retards dans les processus de vérification des données, le nettoyage des bases de données, l'analyse et les activités de rapport en raison de l'accès limité aux hôpitaux, au personnel du site et aux dossiers cliniques des patients (documentation source).

Toute difficulté à recruter un nombre suffisant de sujets pour l'un des essais cliniques de la Société, ou tout sujet se retirant des essais cliniques ou ne se conformant pas aux protocoles pourrait entraîner des retards importants et la contraindre à abandonner complètement un ou plusieurs essais cliniques. Si les centres d'essai de la Société sont limités dans la réalisation d'opérations chirurgicales électives ou dans le suivi des sujets participant à leurs essais, cela peut entraîner un manque d'informations, et avoir un impact potentiel sur la qualité et l'intégrité des données des essais cliniques. Les retards dans le recrutement et les autres problèmes liés aux essais cliniques de la Société peuvent entraîner une augmentation des coûts de recherche et de développement qui peuvent dépasser les ressources dont elle dispose, ainsi que des retards au niveau du lancement commercial du système Genio® sur les marchés cibles, s'il est autorisé à la vente sur ces marchés.

L'hésitation à changer ou à entreprendre une formation spéciale et les préoccupations économiques, sociales, psychologiques et autres des médecins peuvent limiter l'acceptation générale et l'adoption du système Genio®.

Même si le système Genio® reçoit une autorisation de mise sur le marché ou une certification des autorités réglementaires ou des Organismes habilités appropriés, il peut néanmoins ne pas être suffisamment accepté par les médecins, les patients, les tiers payeurs et d'autres membres de la communauté médicale. Les efforts de la Société pour sensibiliser la communauté médicale et les tiers payeurs aux avantages du système Genio® devraient nécessiter des ressources importantes et pourraient ne pas aboutir.

Concernant l'acceptation du système Genio®, les médecins devront être convaincus de ses caractéristiques distinctives, de ses performances cliniques, de ses avantages, de sa sécurité et de son rapport coût-efficacité, et ils devront être disposés à suivre une formation spéciale dans certains cas. En outre, il est probable que les médecins n'adopteront le système Genio® que s'ils estiment, sur la base de leur expérience, des données cliniques et des articles publiés et cautionnés par des pairs dans des revues spécialisées, que le système Genio® est une solution de traitement attrayante et que les

tiers payeurs, tels que les programmes gouvernementaux et les régimes d'assurance maladie privés, auront prévu une couverture et un remboursement adéquat pour son utilisation. En ce qui concerne le système Genio[®], seuls deux articles relatifs à l'essai BLAST OSA ont été publiés dans le European Respiratory Journal et le Laryngoscope Investigative Otolaryngology.

Le degré d'acceptation par le marché du système Genio[®] et de tout autre produit candidat qui sera développé dépendra d'un certain nombre de facteurs et de préoccupations d'ordre social, psychologique, économique et autres, notamment :

- un conservatisme général quant à l'adoption de nouvelles pratiques de traitement et une réticence à faire commuter leurs patients des thérapies existantes ;
- l'historique personnel d'effets indésirables et d'effets indésirables sévères/graves ;
- l'absence réelle ou perçue de preuves à long terme étayant les avantages supplémentaires pour les patients ;
- les risques de responsabilité perçus associés à l'utilisation de nouveaux produits et procédures ;
- un remboursement et une couverture limités ou inexistants dans les systèmes de paiement des soins de santé ;
- les coûts liés à l'achat de nouveaux produits et équipements ;
- des procédures qui demandent du temps et de l'attention de la part du médecin ;
- le fait que le système Genio[®] contient un dispositif implantable nécessitant une intervention chirurgicale ;
- le temps qui pourrait être nécessaire pour suivre une formation spéciale ;
- une attractivité commerciale insuffisante pour les médecins ;
- l'étendue du soutien continu requis par le clinicien ; et
- le degré d'implication continue du patient dans la thérapie.

La croissance à long terme dépend de la capacité de la Société à améliorer sa technologie, à élargir ses indications et à développer et commercialiser des produits supplémentaires.

L'extension des indications du système Genio[®] et le développement de nouveaux produits est coûteux et long, et pourrait détourner l'attention de la direction de l'activité principale de la Société. La Société continue d'investir dans la recherche d'indications supplémentaires pour le système Genio[®] et à son amélioration pour développer des versions de nouvelle génération conçues pour améliorer le confort, l'efficacité et la commodité pour le patient. Le succès de ces efforts de développement de produits dépendra de plusieurs facteurs, dont la capacité de la Société à :

- identifier et anticiper correctement les besoins des médecins et des patients ;
- développer et introduire de nouveaux produits et des améliorations de produits en temps utile ;
- éviter d'enfreindre les droits de propriété intellectuelle de tiers ;

- obtenir les licences nécessaires ou conclure des accords commerciaux avec des tiers possédant des technologies ou des solutions brevetées ;
- démontrer, si nécessaire, la sécurité et l'efficacité des nouveaux produits à l'aide de données provenant d'essais précliniques et cliniques ;
- obtenir les autorisations ou certifications réglementaires nécessaires pour des indications élargies, de nouveaux produits ou des modifications de produits ;
- satisfaire entièrement aux exigences liées à la mise sur le marché de nouveaux dispositifs ou de produits modifiés ;
- fournir une formation adéquate aux utilisateurs potentiels des produits de la Société ;
- recevoir une couverture et un remboursement adéquats pour les procédures réalisées avec les produits de la Société ; et
- mettre en place un département Ventes et Marketing efficace et dévoué.

Si la Société ne parvient pas à élargir les indications de ses produits existants (comme par exemple le traitement des patients souffrant d'un collapsus concentrique complet) et à développer et commercialiser de nouveaux produits et des améliorations de produits, sa capacité à augmenter ses revenus à l'avenir pourrait se trouver compromise.

13.2. Risques liés à la commercialisation et au remboursement

Les performances financières futures de la Société dépendent de l'acceptation commerciale du système Genio® sur les marchés cibles.

Le système Genio® est actuellement le seul produit commercialisé par la Société. Il est mis sur le marché dans certains pays européens, et son succès dépend entièrement de son acceptation sur le marché et de son adoption par les médecins, les payeurs et les patients. Le système Genio® pourrait ne pas être accepté commercialement par les marchés cibles. Si la Société ne parvient pas à obtenir et à maintenir l'acceptation commerciale du système Genio® sur ses marchés cibles, par exemple en raison de niveaux de prix et de remboursement insuffisants de la part du gouvernement et des tiers payeurs, de la concurrence, ou de l'incapacité à démontrer les avantages et la rentabilité du système Genio® par rapport à d'autres produits disponibles sur le marché, le montant des revenus générés par les ventes du système Genio® pourrait rester limité à l'avenir, et même diminuer avec le temps. De plus, le système Genio® n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, et les futures performances financières de la Société dépendront de la réussite de l'essai pivot DREAM, qui vise à soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché afin de commercialiser le système Genio® aux États-Unis.

Ces facteurs, entre autres, constituent des obstacles à l'acceptation commerciale du système Genio® sur les marchés cibles et pourraient conduire à l'échec de la Société, ou à un retard substantiel dans l'obtention d'une acceptation significative sur le marché du système Genio® sur les marchés cibles, ce qui pourrait affecter la capacité de la Société à générer des revenus. Tout échec du système Genio® à obtenir une acceptation significative du marché nuira aux activités et aux perspectives futures de la Société.

Le succès de la Société dépend en grande partie des paiements effectués par des tiers, qu'il s'agisse de fournisseurs gouvernementaux, d'assurance maladie ou d'autres sources publiques ou privées, et son produit peut ne pas être accepté pour remboursement par ces payeurs.

L'existence d'une couverture et d'un remboursement adéquat pour les produits de la Société par le gouvernement et/ou les payeurs privés sera essentielle pour l'adoption du système Genio® par le marché. Les médecins et les hôpitaux sont peu ou pas susceptibles d'utiliser le système Genio® s'ils ne reçoivent pas un remboursement adéquat pour les procédures utilisant le produit de la Société, et les patients potentiels pourraient être incapables ou peu désireux de payer eux-mêmes le système Genio® en l'absence d'un remboursement approprié par le gouvernement ou les payeurs privés.

Dans de nombreux pays, le paiement du système Genio® dépendra de l'obtention d'un « code de remboursement » pour la procédure et le produit. L'obtention d'un code de remboursement peut être un processus long (de plusieurs mois à plusieurs années), qui varie d'un pays à l'autre et qui peut exiger de la Société qu'elle fournisse des données scientifiques, cliniques et de rentabilité pour l'utilisation de ses produits. Après l'octroi d'un code de remboursement, les payeurs (par exemple, les systèmes nationaux de santé ou les compagnies d'assurance maladie) doivent accepter de couvrir la ou les procédures qui utilisent le système Genio®, ce qui pourrait constituer un obstacle supplémentaire pour la Société. Les tiers payeurs exigent de plus en plus des niveaux plus élevés de preuves des avantages et des résultats cliniques des nouvelles technologies et contestent les prix pratiqués. La Société peut ne pas être en mesure de fournir des données suffisantes pour convaincre les payeurs gouvernementaux et tiers que les procédures utilisant ses produits devraient être couvertes et remboursées.

Subissant la pression mondiale sur les coûts des soins de santé, les payeurs tentent de contenir les coûts en limitant, par exemple, la couverture et le niveau de remboursement des nouvelles thérapies. En général, les hôpitaux, les gouvernements et les tiers payeurs exercent de plus en plus de pression à la baisse et examinent la rentabilité des produits, des thérapies et des services médicaux. Ces payeurs peuvent ne pas considérer le système Genio ou tout autre produit candidat, si sa mise sur le marché est autorisée, comme rentable, et la couverture et le remboursement peuvent ne pas être disponibles pour nos clients, ou ne pas être suffisants pour permettre à nos produits candidats, si leur mise sur le marché est autorisée, d'être vendus sur une base concurrentielle. L'obtention d'un remboursement adéquat ou intéressant dépend souvent du résultat positif d'une étude économique médicale, qui est une étude clinique destinée à démontrer la rentabilité d'un produit ou d'une procédure. Ces études sont longues et coûteuses. Il n'est pas certain que les résultats de ces études soient suffisants pour étayer une demande de remboursement. La Société pourrait dès lors ne pas être en mesure d'obtenir un remboursement à un niveau satisfaisant, voire un simple remboursement.

Même s'il y a un consensus général au sujet de la nécessité médicale de traiter le SAOS et en dépit de l'augmentation du nombre de décisions de prendre en charge la thérapie de stimulation du nerf hypoglosse (comme démontré par le cas d'Inspire), la Société :

- est actuellement engagée dans des discussions et des négociations en vue d'obtenir un remboursement,
- risque de ne pas avoir assez de preuves démontrant que la thérapie Genio® apporte une amélioration significative des résultats nets chez les patients qui correspondent aux critères spécifiés. Si c'est le cas, davantage de preuves seront nécessaires. En

parallèle, la Société rendra le système Genio® disponible grâce à des canaux de financement de l'innovation spécifiques à chaque pays.

À ce stade du développement et de la pénétration de la thérapie de la stimulation du nerf hypoglosse dans le domaine du SAOS, il n'existe pas (encore) d'essais cliniques de grande ampleur qui confirment la rentabilité à long terme de la stimulation du nerf hypoglosse.

En outre, en plus de la CPAP en tant que traitement de première ligne, d'autres traitements de deuxième ligne, tels que les dispositifs d'avancement mandibulaire, ne sont pas largement couverts par les systèmes de soins de santé et le remboursement diffère considérablement d'un pays à l'autre.

La pression à la baisse sur les coûts des soins de santé est devenue particulièrement intense en Europe et, par conséquent, des barrières de plus en plus élevées s'opposent à l'entrée de nouveaux produits (comme le système Genio®).

Le prix que la Société pourrait percevoir pour le système Genio®, pour lequel la Société reçoit une autorisation réglementaire, ainsi que son potentiel commercial, pourraient fortement souffrir si le gouvernement et/ou les payeurs tiers ne fournissent pas une couverture et un remboursement adéquats ou si d'autres initiatives de réduction des coûts ou d'autres réformes des soins de santé sont adoptées, ce qui pourrait empêcher la Société de soutenir une infrastructure commerciale ou de réaliser un retour suffisant sur l'investissement réalisé en développement de produit.

Si la Société ne parvient pas à accroître ses capacités de vente, de mise sur le marché et de distribution du système Genio®, ou à s'associer avec des tiers appropriés pour fournir ces services, elle pourrait ne pas réussir à commercialiser le système Genio® sur ses marchés cibles, si et quand ils seront approuvés.

La Société n'a qu'une expérience limitée dans la mise sur le marché et la vente de notre système Genio. Pour atteindre le succès commercial, la Société devra continuer à développer son organisation interne en matière de ventes et de mise sur le marché afin de commercialiser le système Genio® sur les marchés qu'elle cible directement, ce qui peut entraîner les risques détaillés ci-dessus. La Société peut d'autre part décider de cibler certains autres marchés indirectement via des distributeurs ou autres dispositions. Si la Société ne parvient pas à trouver des partenaires de distribution adéquats, perd ces partenaires de distribution, ou si ceux-ci ne parviennent pas à écouler une quantité de produits suffisante, selon des conditions viables et dans des délais acceptables, la commercialisation du système Genio® pourrait en souffrir sensiblement, ce qui pourrait empêcher la Société de devenir ou de rester rentable.

L'absence de produits complémentaires proposés par les vendeurs est un autre facteur qui pourrait nuire aux efforts de commercialisation du système Genio® par la Société sur ses marchés cibles, car cette absence pourrait la désavantager par rapport aux entreprises concurrentes qui proposent plus de produits.

Si la Société ne parvient pas à étendre ses capacités de vente, de mise sur le marché et de distribution du système Genio®, ou à s'associer avec d'autres parties tierces pour fournir ces services, elle pourrait ne pas réussir à commercialiser le système Genio® sur ces marchés.

La survenue d'une pandémie, d'une épidémie ou d'une autre crise sanitaire, y compris l'actuelle pandémie de COVID-19, pourrait nuire aux activités de développement et de fabrication du produit, au recrutement et à la gestion des essais cliniques de la Société ainsi qu'à sa capacité à trouver le

financement nécessaire, ce qui pourrait l'empêcher de mettre en œuvre sa stratégie prévue ou en retarder la réalisation.

L'activité de la Société et celle de ses partenaires de développement et de fabrication ainsi que de ses fournisseurs pourraient être sérieusement affectées par les effets de pandémies, d'épidémies ou d'autres crises sanitaires, dont l'actuelle épidémie de COVID-19. L'incidence définitive de l'épidémie de COVID-19, ou de toute autre crise sanitaire similaire, est très incertaine et susceptible de changer rapidement.

La société a subi certains impacts et pourrait en subir d'autres qui pourraient avoir des incidences négatives importantes sur nos opérations et l'exécution de nos plans d'affaires. En voici quelques exemples :

- La Société a connu certains retards dans la conduite de ses essais cliniques actuels, car les personnes souffrant de SAOS modéré à sévère reportent leur demande de traitement, les médecins ont moins de réunions en présentiel pour recruter et inscrire les patients, et les patients recrutés sont gênés par les restrictions de déplacement et d'accès aux sites cliniques. En outre, les ressources des hôpitaux ont été détournées pour faire face à la pandémie, occasionnant une suspension de certaines procédures électives et des retards dans la programmation des évaluations de dépistage, des procédures d'implantation et des visites de suivi. Les facteurs susmentionnés peuvent affecter le calendrier prévu pour la lecture des données de nos essais cliniques, ce qui aurait une incidence négative sur nos activités.
- La Société fait appel à des investigateurs cliniques indépendants et à d'autres prestataires de services tiers pour l'aider à gérer, à surveiller et à réaliser ses études non cliniques et ses essais cliniques, et l'épidémie peut affecter leur capacité à consacrer suffisamment de temps et de ressources à nos programmes.
- La Société s'appuie également sur des fournisseurs tiers et des fabricants sous contrat pour produire et assembler certains composants du système Genio®. Nous pourrions subir des retards dans la chaîne d'approvisionnement ou des pénuries de ces composants du système, ce qui pourrait impacter notre capacité à respecter les calendriers actuels de nos essais cliniques et entraver notre capacité à honorer les commandes commerciales pour le système.
- La Société a temporairement fermé ses bureaux de direction et mis en œuvre diverses directives gouvernementales en matière de sécurité, y compris des politiques de travail à domicile pour la plupart des employés. Les effets des ordonnances gouvernementales et de nos politiques de travail à domicile peuvent avoir une incidence négative sur la productivité, perturber notre activité et retarder nos programmes et calendriers cliniques, avec une ampleur qui dépendra en partie de la durée et de la sévérité des restrictions et autres limitations de notre capacité à poursuivre le cours normal de nos activités.
- La Société a instauré des politiques de travail à domicile pour certains de ses employés, ce qui pourrait nuire à ses activités, à la productivité de ses employés et à sa capacité à mener à bien ses études non cliniques et ses essais cliniques.
- Sur les marchés européens visés initialement, la pandémie pourrait entraîner des retards dans la recherche et l'obtention de décisions de remboursement de la part

des gouvernements et d'autres tiers, étant donné que le travail de ces organisations peut se trouver ralenti en raison des mesures de travail à domicile du personnel et des contraintes liées aux voyages et autres horaires.

- En Allemagne, où le remboursement est disponible pour notre système Genio®, le COVID-19 a entraîné des retards dans l'activation des centres et l'implantation des patients, en particulier au cours du dernier trimestre de 2021.
- La pandémie de COVID-19 représente également un certain nombre de défis au niveau de nos efforts de vente et de marketing, y compris, notamment, l'impact sur notre équipe de marketing et de vente en Europe en raison des restrictions de voyage et de l'obligation du travail à domicile ou de confinement imposés par le gouvernement, la diminution potentielle de la demande de produits en raison du nombre réduit de réunions en présentiel avec les prescripteurs et de visites de patients avec les médecins, les retards potentiels dans la programmation des traitements DISE et des implants, ainsi que l'augmentation du chômage entraînant une diminution des nouvelles prescriptions.
- En outre, la capacité de la Food and Drug Administration américaine, ou FDA, et d'autres autorités réglementaires ou organismes à s'engager dans des activités réglementaires et de surveillance de routine, telles que l'examen et l'autorisation ou la certification de nouveaux produits et l'inspection des sites de fabrication et d'essais cliniques, peut se trouver affectée par la pandémie de COVID-19. La FDA et d'autres autorités réglementaires ou organismes peuvent avoir des temps de réponse plus lents ou manquer de ressources. Si la crise sanitaire mondiale continue à perturber ou empêcher les autorités réglementaires de mener leurs examens, inspections ou autres activités réglementaires habituelles, cela pourrait avoir une incidence significative sur l'examen et le traitement en temps opportun de nos demandes de commercialisation, autorisations d'essais cliniques ou autres soumissions réglementaires, ce qui pourrait avoir un effet négatif considérable sur nos activités.
- Les incidences futures à court et à long terme de la pandémie de COVID-19 sur les économies mondiales et nationales, ainsi que les incidences connexes sur la disponibilité des capitaux d'investissement sur les marchés financiers, restent incertaines. Une persistance des perturbations économiques pourrait entraîner une contraction des marchés des capitaux propres et des marchés de la dette, rendant l'accès au financement impossible à des conditions acceptables, voire tout à fait impossible.

Bien que l'incidence économique globale ultime de la pandémie de COVID-19 puisse être difficile à évaluer ou à prévoir, des perturbations importantes sur les marchés financiers mondiaux sont actuellement constatées. Si les perturbations qui en résultent sont durables ou récurrentes, elles pourraient compliquer l'accès au capital de la Société, ce qui pourrait à l'avenir affecter sa capacité à trouver les financements nécessaires et, par conséquent, retarder ou empêcher l'exécution de sa stratégie comme prévu.

Bien que la Société suive de près l'évolution de la pandémie de COVID-19, son impact sur les activités de la Société reste actuellement incertain ; il dépendra des développements futurs, hautement incertains et imprévisibles, y compris les nouvelles informations qui pourraient émerger concernant la gravité du COVID-19 et les mesures prises pour le contenir ou remédier à son incidence, entre

autres. Par conséquent, la Société ne connaît pas encore toute l'étendue de ces effets sur ses activités (y compris ses chaînes d'approvisionnement, ses essais cliniques et son accès aux capitaux nécessaires à l'exécution de sa stratégie commerciale).

La Société pourrait concentrer ses ressources financières et de gestion limitées sur un marché particulier, ce qui l'empêcherait de capitaliser sur des marchés potentiellement plus rentables ou susceptibles d'offrir de meilleures chances de réussite.

Compte tenu de ses ressources financières et de gestion actuellement limitées, la Société devra soigneusement hiérarchiser l'ordre dans lequel elle s'adresse aux marchés européens cibles pour la commercialisation du système Genio®, en fonction de paramètres tels que la taille du marché, la disponibilité du marché et la concurrence, et affecter alors ses ressources financières et de gestion en conséquence.

Afin d'identifier ses principaux marchés cibles, la Société établit des projections portant sur le nombre de personnes par marché cible. Ces projections proviennent de diverses sources dont, notamment, la littérature scientifique, les statistiques gouvernementales et les études de marché, et dépendent fortement d'un certain nombre de variables difficiles à prévoir et qui peuvent s'avérer trop élevées. Si, en raison de ces facteurs ou d'autres, le marché du système Genio® ne se développe pas comme prévu actuellement, la capacité de la Société à générer des revenus pourrait être sérieusement affectée. D'autre part, si la Société utilise ses ressources financières et de gestion limitées pour promouvoir l'expansion d'une indication particulière qui ne connaîtrait finalement pas un succès commercial suffisant, la population de patients susceptibles de bénéficier du système Genio® pourrait être inférieure aux prévisions de la Société, ce qui engendrerait une réduction de ses revenus potentiels.

13.3. Risques liés à la situation financière de la Société

Bien que la Société considère qu'elle dispose d'un fonds de roulement suffisant pour ses besoins actuels, c'est-à-dire pour au moins les 12 prochains mois suivant la date du présent Rapport annuel, elle pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires à l'avenir afin de répondre à ses besoins en matière de capital et de dépenses et il se peut qu'aucun financement supplémentaire ne soit disponible.

La société estime que sa trésorerie actuelle, ses équivalents de trésorerie, ses placements à court terme et ses revenus suffiront à répondre à ses besoins de capitaux et à financer ses opérations pendant au moins 12 mois. Néanmoins, la Société base ces estimations sur des prévisions susceptibles de se révéler incorrectes, et il est possible qu'elle dépense les ressources financières dont elle dispose bien plus rapidement que prévu actuellement. Les besoins de financement futurs dépendront de nombreux facteurs, y compris mais sans s'y limiter :

- l'acceptation du système Genio® par les patients, les médecins, les payeurs gouvernementaux, les payeurs privés et le marché en général sur les marchés cibles de la Société ;
- la portée, le taux de progression et le coût des essais cliniques actuels ou futurs ;
- le coût et le calendrier d'obtention d'autorisations réglementaires supplémentaires, d'approbations, de classifications, de certifications ou d'autres autorisations de mise sur le marché pour le système Genio® ;
- le coût des activités de recherche et de développement ;

- le coût du dépôt et de la poursuite des demandes de brevet et autres droits de propriété intellectuelle, ainsi que la défense et l'application des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société dans diverses juridictions ;
- le coût de la défense, dans le cadre d'un litige ou autrement, de toute allégation d'infraction par la Société de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers ;
- le coût associé à toute complication ou effet secondaire lié à l'utilisation du système Genio® ;
- le coût et le calendrier de la mise en place de capacités de vente et de mise sur le marché supplémentaires ;
- les coûts associés à tout rappel de produit qui pourrait survenir ;
- l'effet des évolutions technologiques et commerciales concurrentes ;
- la mesure dans laquelle la Société acquiert ou investit dans des produits, des technologies et des entreprises, bien que la Société n'ait actuellement aucun engagement ou accord relatif à un de ces types de transactions ; et
- les coûts d'exploitation d'une société publique en Belgique et aux États-Unis.

Tout financement par actions ou par emprunt supplémentaire lancé par la Société peut inclure des conditions qui ne sont pas favorables à la Société ou à ses actionnaires. Si la Société lève des fonds supplémentaires en vendant des Actions supplémentaires ou d'autres valeurs mobilières pouvant être converties, exercées ou échangées contre des Actions, l'émission de ces valeurs mobilières entraînera une dilution pour les actionnaires de la Société.

En outre, tout financement futur par emprunt auquel la Société participe peut lui imposer des clauses qui limitent ses opérations, notamment des restrictions sur sa capacité à contracter des privilèges ou des dettes supplémentaires, à payer des dividendes, à racheter ses Actions, à effectuer certains investissements et à s'engager dans certaines opérations de fusion, de consolidation ou de vente d'actifs. Si la Société recueille des fonds supplémentaires par le biais d'accords de collaboration et de licence avec des tiers, il peut être nécessaire de renoncer à certains droits sur les technologies ou les produits de la Société, ou d'accorder des licences à des conditions qui ne lui sont pas favorables.

La Société ne peut pas non plus avoir l'assurance que des fonds supplémentaires seront disponibles à des conditions acceptables, le cas échéant. Bien que l'impact économique global ultime de la pandémie de COVID-19 puisse être difficile à évaluer ou à prévoir, des perturbations importantes sur les marchés financiers mondiaux sont constatées. Si les perturbations qui en résultent sont durables ou récurrentes, elles pourraient compliquer l'accès au capital de la Société, ce qui pourrait à l'avenir affecter sa capacité à trouver les financements nécessaires et, par conséquent, retarder ou empêcher l'exécution de sa stratégie comme prévu. Si la Société ne dispose pas de fonds suffisants ou n'est pas en mesure d'en obtenir, elle pourrait être amenée à retarder le développement ou la commercialisation de ses produits ou à concéder à des tiers des licences sur les droits de commercialisation de produits ou de technologies qu'elle chercherait autrement à commercialiser. La Société peut également être amenée à réduire les ressources consacrées à la mise sur le marché, à l'assistance à la clientèle ou à d'autres ressources consacrées à ses produits, voire à mettre un terme à ses activités.

La société a un historique d'exploitation limité, a subi des pertes à chaque période depuis sa création et pourrait ne pas être en mesure d'atteindre ou de maintenir la rentabilité à l'avenir.

La société a été constituée en 2009, a obtenu la certification (marquage « CE ») pour le système Genio® en mars 2019, et a réalisé ses premières ventes commerciales en Allemagne en juillet 2020. Depuis le début de la commercialisation, la Société n'a généré que des revenus limités des ventes commerciales du système Genio®. La Société a enregistré des pertes d'exploitation et des flux de trésorerie négatifs à chaque période depuis sa constitution. Au 31 décembre 2021, elle présente un déficit cumulé de 84,8 millions d'euros. Ces pertes sont principalement le fait des coûts encourus pour le développement du système Genio®, ainsi que des frais généraux et administratifs d'exploitation et de fabrication de la Société. La Société s'attend à ce que ses charges d'exploitation continuent d'augmenter du fait qu'elle finance le développement continu de sa technologie et de la gamme de produits Genio®, cherche à étendre ses capacités de fabrication, de vente et de marketing, à obtenir d'autres autorisations réglementaires, certifications, approbations et autorisations de mise sur le marché, en particulier aux États-Unis auprès de la Food and Drug Administration (« FDA »), pour le système Genio®, et qu'elle supporte les coûts supplémentaires liés à sa qualité de société publique aux États-Unis. En juin 2020, la Société a obtenu l'approbation de la FDA dans le cadre d'une exemption pour la mise à l'essai d'un dispositif expérimental (« IDE ») pour commencer l'essai pivot DREAM (Dual-sided hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea). L'objectif de l'étude est de soutenir une autorisation de mise sur le marché de la FDA aux États-Unis assortie d'un remboursement plus général du produit. La Société prévoit également de mener d'autres essais cliniques ; c'est pourquoi la direction prévoit une augmentation non négligeable des dépenses cliniques au cours des prochaines années. Ces dépenses, couplées aux dépenses commerciales/des ventes, de R&D, générales et administratives, impliquent que la Société enregistrera probablement des pertes pendant encore au moins plusieurs années.

Par conséquent, la Société prévoit de continuer à subir des pertes d'exploitation dans un avenir prévisible, et il se peut qu'elle n'atteigne jamais la rentabilité, ce qui pourrait nuire à sa capacité de maintenir ses activités ou d'obtenir tout financement supplémentaire nécessaire. En outre, si la société parvient à être rentable à l'avenir, elle pourrait ne pas être en mesure de maintenir ou d'accroître sa rentabilité de manière continue. Si la Société n'atteint pas ou ne maintient pas sa rentabilité à l'avenir, elle peut être exposée à des pertes nettes ou des flux de trésorerie négatifs au cours de ces périodes.

Toute perte ou diminution des subventions, des avances récupérables et des réductions d'impôts peut affecter les ressources financières de la Société.

Depuis septembre 2011, la société bénéficie d'un soutien financier de la Région wallonne sous la forme d'avances récupérables et de subventions. En mars 2018, conformément à la section 27A de l'Australian Industry Research and Development Act de 1986, le gouvernement australien a notifié à la filiale australienne de la Société l'enregistrement pour la recherche et développement ou l'incitation fiscale à la R&D à partir de l'exercice 2017/2018. Cette incitation représente 43,5 % des dépenses annuelles de R&D éligibles.

Toutes ces subventions et avances récupérables ont permis d'augmenter les ressources financières de la Société afin de soutenir les projets de R&D et de développement clinique. La Société n'est cependant pas en mesure de prévoir si elle ou ses Filiales continueront à bénéficier de ces incitations et/ou avantages, et/ou dans quelle mesure. Les obligations de remboursement du soutien financier de la Région wallonne auront également pour effet de réduire la rentabilité de la Société jusqu'au remboursement intégral de celui-ci.

13.4. Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard de tiers et du personnel clé

Une perte ou une dégradation des performances des fournisseurs dont la Société dépend pour les services et les composants utilisés dans la production et l'assemblage du système Genio® pourrait avoir une incidence importante sur l'activité, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

Le système Genio® nécessite des composants et des services personnalisés qui sont actuellement disponibles auprès d'un nombre limité de sources. Si ces fournisseurs décident de ne pas fournir, sont dans l'incapacité de le faire, ou fournissent à la Société des composants ou des services de qualité insuffisante, cela pourrait nuire à la réputation et à l'activité de la Société en affectant, par exemple, la disponibilité et les performances du produit. Les fournisseurs de la Société pourraient ne pas être en mesure ou désireux de continuer à livrer à la Société les composants ou les services dont elle a besoin, à des prix appropriés ou en quantité ou qualité suffisante. Si l'un des fournisseurs actuels de la Société ne peut ou ne veut pas répondre à sa demande de composants ou de services, ou si les services ou composants qu'il fournit ne répondent pas aux spécifications de qualité et autres, les essais cliniques ou les ventes du système Genio® pourraient être retardées ou interrompues, ce qui pourrait empêcher la Société d'atteindre ou de maintenir sa rentabilité. Par exemple, la Société dépend actuellement d'un fournisseur unique pour un certain nombre de composants critiques du système Genio®. La Société cherche à qualifier des fournisseurs supplémentaires pour certains de ses composants. L'ajout d'un nouveau fournisseur au processus de production nécessite généralement des évaluations, des tests et une approbation réglementaire approfondis, ce qui rend difficile et coûteux pour la Société de diversifier son exposition aux fournisseurs uniques. En outre, si la Société doit passer à un fournisseur alternatif pour un des composants de son produit ou certains services nécessaires à la production et à l'assemblage du système Genio® (par exemple, la stérilisation et le revêtement des composants du produit), ou si elle doit lancer sa propre fabrication pour satisfaire la demande du marché, il se pourrait qu'elle soit confrontée à des retards ; par ailleurs, la fabrication et la livraison du système Genio® pourraient être interrompues pendant une période prolongée, ce qui pourrait retarder l'achèvement de ses essais cliniques ou la commercialisation et empêcher la Société d'atteindre ou de maintenir sa rentabilité. Les fournisseurs alternatifs peuvent être indisponibles, refuser de fournir, ne pas posséder les approbations ou certifications réglementaires nécessaires ou ne pas avoir mis en place un système de gestion de la qualité adéquat. En outre, les modifications apportées à un service ou à un composant par un fournisseur tiers pourraient nécessiter de nouvelles approbations ou certifications de la part des autorités réglementaires compétentes avant que le service ou le composant modifié puisse être utilisé.

Les fournisseurs de la Société peuvent également cesser de fournir les composants ou les services sur lesquels l'entreprise compte avant la fin de la durée de vie du système Genio®. Le calendrier d'une cessation d'activité peut ne pas laisser suffisamment de temps à la Société pour mettre au point et obtenir des autorisations ou certifications réglementaires pour les composants ou le service de substitution avant que la Société épuise son stock. Si les fournisseurs cessent de fournir des composants ou des services, la Société peut être amenée à payer des prix plus élevés à ses fournisseurs pour maintenir leurs lignes de production ou de services ouvertes ou pour trouver des fournisseurs alternatifs, à acheter des stocks importants pour tenir jusqu'à la fin de vie prévue du système Genio® ou jusqu'à ce que la Société fasse développer et autoriser un autre composant par les autorités réglementaires, ou à cesser temporairement de fournir le système Genio® une fois que ses stocks du composant concerné seront épuisés.

Chacune de ces interruptions de la fourniture de services ou de composants pourrait entraîner une réduction substantielle des stocks disponibles de la Société et une augmentation de ses coûts de production.

La Société peut ne pas parvenir à attirer et à retenir la direction et autre personnel dont elle a besoin pour assurer sa réussite.

Compte tenu de l'état actuel de développement de la Société, il est crucial de s'appuyer sur l'expertise et l'expérience du Conseil d'Administration, de la direction et des autres employés, ainsi que des entrepreneurs clés en matière de gestion, d'ingénierie, de fabrication, de questions cliniques et réglementaires, de ventes et de marketing et d'autres fonctions. Le départ d'une de ces personnes de la Société sans remplacement adéquat et en temps utile ou la perte de l'un des cadres supérieurs de la Société ou d'autres employés clés rendrait difficile l'atteinte de ses objectifs en temps utile, voire pas du tout. La Société pourrait ne pas parvenir à trouver et à attirer d'autres personnes ayant un niveau de compétence et d'expérience similaire ou des relations similaires avec des partenaires commerciaux et d'autres acteurs du marché. En outre, la position concurrentielle de la Société pourrait être compromise si un membre de la direction générale était transféré chez un concurrent.

La Société prévoit d'étendre ses opérations et de renforcer son développement clinique, sa fabrication, ses opérations administratives et commerciales. Ceci nécessitera le recrutement d'un certain nombre de personnes qualifiées dans les domaines clinique, scientifique et commercial, ainsi que du personnel administratif, commercial et marketing supplémentaire. La concurrence pour le personnel qualifié est intense et peut limiter la capacité de la Société à embaucher et à conserver du personnel hautement qualifié à des conditions acceptables, voire pas du tout. Les concurrents peuvent disposer de ressources financières et autres plus importantes, présenter des profils de risque différents et avoir un historique plus long que la Société. Si la Société n'est pas en mesure d'identifier, d'attirer, de retenir et de motiver ce personnel hautement qualifié, elle risque de ne pas pouvoir poursuivre son développement, sa commercialisation ou sa croissance. L'incapacité à conserver ou à attirer du personnel clé pourrait avoir un effet négatif important sur les activités, les résultats d'exploitation, les flux de trésorerie, la situation financière et/ou les perspectives de la Société. En outre, si, en raison du COVID-19, les employés ne sont pas en mesure de venir travailler, cela pourrait également avoir un effet négatif important sur l'activité, les résultats d'exploitation, les flux de trésorerie, la situation financière et/ou les perspectives.

L'échec des performances d'un tiers peut augmenter les coûts de développement de la Société, retarder l'octroi d'autorisations ou de certifications réglementaires ou retarder ou empêcher la commercialisation.

La Société s'appuie et peut s'appuyer sur des tiers pour procéder à certains essais cliniques, effectuer la collecte et l'analyse de données et fournir des services de mise sur le marché, de fabrication, de conseil réglementaire et autres services essentiels à son activité. En particulier, les activités de développement de technologies et de produits de la Société ou les essais cliniques menés en faisant appel à des tiers peuvent être retardés, suspendus ou interrompus si (i) les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'efforts aux activités de la Société, ne remplissent pas correctement leurs obligations contractuelles ou ne respectent pas les obligations réglementaires ou les délais prévus, (ii) la Société remplace un tiers, (iii) la qualité ou l'exactitude des données obtenues par des tiers est compromise en raison de leur non-respect des protocoles cliniques, des exigences réglementaires ou pour d'autres raisons, dont la perte de données ; ou (iv) le tiers fait faillite ou entre en liquidation.

La Société ne peut pas toujours être en mesure de contrôler la performance des tiers dans la réalisation de leurs activités. Les accords avec ces tiers leur permettent généralement de mettre fin à l'accord à tout moment, sous réserve des conditions de préavis standard. Si ces tiers ne s'acquittent pas correctement de leurs obligations contractuelles ou réglementaires ou ne respectent pas les délais prévus, ou si les accords avec ces tiers sont résiliés pour une raison quelconque, la Société devra trouver un tiers alternatif pour mener les activités requises. La Société pourrait ne pas être en mesure de conclure un nouvel accord avec un autre tiers à des conditions commercialement acceptables. En outre, si la qualité ou l'exactitude des données obtenues par ce tiers est compromise, ou si des données sont perdues d'une autre manière, la Société serait tenue de reproduire l'étude concernée. Les défaillances dans les performances des tiers pourraient dès lors augmenter les coûts de développement de la Société, retarder sa capacité à obtenir l'approbation réglementaire et retarder ou empêcher la commercialisation du système Genio® sur les marchés cibles. En outre, les accords que la Société conclut avec les tiers prévoient généralement une clause limitant la responsabilité de ces derniers. La Société pourrait alors ne pas parvenir à obtenir une indemnisation complète pour les pertes qu'elle pourrait subir en raison des défaillances de ces tiers.

Les problèmes de performance, interruptions de service ou hausses de prix des transporteurs de la Société pourraient affecter ses activités et nuire à sa réputation et à sa capacité à fournir ses produits en temps voulu.

Une expédition rapide et fiable est essentielle pour les opérations de la Société puisque les composants du système Genio® sont fabriqués selon les spécifications de la Société par des fournisseurs tiers dans diverses juridictions. Alors que l'assemblage initial des différents composants électroniques est effectué par différents fournisseurs externes, l'assemblage final est réalisé dans les installations de la Société en Israël et en Belgique. Par conséquent, la Société s'appuie fortement sur des transporteurs pour le transport fiable et sécurisé de point à point des composants clés du système Genio® vers ses installations et pour le suivi de ces envois. Si un transporteur rencontre des problèmes de performance de livraison tels que la perte, la détérioration ou la destruction de tout composant, il serait coûteux de remplacer ces composants en temps utile. De tels événements, s'ils entraînent des retards dans l'assemblage et l'expédition du système Genio® complet aux clients, pourraient alors nuire à la réputation de la Société et entraîner une diminution de la demande du système Genio® ainsi qu'une augmentation des coûts et des dépenses pour la Société. En outre, toute augmentation importante des tarifs de transport pourrait avoir des répercussions négatives sur les marges et les résultats d'exploitation de la Société. De même, des grèves, des intempéries, des catastrophes naturelles ou d'autres interruptions de service affectant les services de livraison utilisés par la Société auraient un effet négatif sur sa capacité à traiter les commandes du système Genio® en temps voulu.

13.5. Risques liés aux marchés et aux pays dans lesquels la Société opère

La concurrence des sociétés de dispositifs médicaux et des filiales de grandes entreprises de soins de santé et de produits pharmaceutiques fabriquant de tels dispositifs est intense et devrait encore s'intensifier.

L'industrie de la technologie médicale est hautement concurrentielle, sujette à des changements et considérablement affectée par l'introduction de nouveaux produits et d'autres activités des acteurs du secteur. Les concurrents de la Société ont historiquement consacré et continueront à consacrer des ressources importantes à la promotion de leurs produits ou au développement de nouveaux produits ou méthodes pour traiter le SAOS modéré à sévère. La Société est en concurrence en tant que thérapie de deuxième ligne sur le marché du traitement du SAOS pour les patients souffrant de SAOS modéré à sévère.

La Société considère comme concurrents directs d'autres entreprises qui ont conçu des technologies de stimulation du nerf hypoglosse pour traiter le SAOS.

La Société considère également comme concurrence indirecte les options de traitement chirurgical invasif telles que l'uvulo-palato-pharyngoplastie et la chirurgie d'avancement maxillo-mandibulaire et, dans une moindre mesure, les dispositifs d'avancement mandibulaire, qui sont principalement utilisés dans le traitement du SAOS léger à modéré.

En Europe, le système Genio® est certifié par le marquage CE comme thérapie de deuxième ligne dans le traitement du SAOS modéré à sévère chez les patients qui ne tolèrent pas, refusent ou ont échoué dans la thérapie de ventilation en pression positive (« PAP »). Si un ou plusieurs fabricants de dispositifs PAP réussissent à mettre au point un dispositif PAP mieux toléré et qui démontre des taux d'observance nettement plus élevés, ou si les améliorations apportées à d'autres thérapies de deuxième ligne les rendent plus efficaces, plus rentables, plus faciles à utiliser ou plus attrayantes que le système Genio®, ces thérapies pourraient avoir un impact considérable sur les ventes, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

Les entreprises avec lesquelles la Société est en concurrence, directement ou indirectement, peuvent détenir des avantages concurrentiels en ce qui concerne les principaux facteurs concurrentiels sur le marché du traitement du SAOS, dont :

- une meilleure reconnaissance de la société, du produit et de la marque ;
- un ensemble plus important de données cliniques démontrant la fiabilité et la durabilité du produit ;
- un marketing et une formation plus efficace des patients, des médecins et des centres du sommeil ;
- une plus grande facilité d'utilisation du produit et un plus grand confort pour le patient ;
- une plus grande expérience de la force de vente et un meilleur accès au marché ;
- un meilleur soutien et service pour les produits ;
- une innovation technologique plus évoluée, des améliorations de produit et la rapidité de l'innovation ;
- des stratégies de prix et de revenus plus efficaces ;
- des coûts de procédure réduits pour les patients ;
- des équipes et des stratégies de remboursement plus efficaces ;
- un développement de pratiques dédiées ; et
- des équipes de formation clinique plus efficaces.

La disponibilité commerciale de tout produit concurrent approuvé pourrait nuire au recrutement des patients pour les essais cliniques de la Société. La Société peut réussir à conclure ses essais cliniques et à obtenir l'autorisation ou la certification réglementaire finale, et néanmoins échouer face aux concurrents (comme le dispositif d'Inspire, approuvé par la FDA et ayant obtenu le marquage « CE », et le dispositif d'ImThera/LivaNova ayant obtenu le marquage « CE » et soumis actuellement à une étude IDE aux États-Unis) ou aux traitements alternatifs qui peuvent être disponibles ou développés

pour l'indication concernée. Les traitements alternatifs comprennent entre autres les dispositifs et la chirurgie, ainsi que les traitements pharmacologiques potentiels. De nouvelles options de traitement peuvent émerger et donner des résultats cliniques supérieurs ou égaux à ceux obtenus avec le système Genio[®], éventuellement à moindre coût. L'émergence de ces nouvelles thérapies pourrait entraver la capacité de la Société à développer et à faire croître le marché du système Genio[®]. En outre, les nouveaux venus sur les marchés où la Société opère pourraient également décider de se livrer une concurrence plus agressive sur les prix, ce qui obligerait la Société à réduire ses prix pour maintenir sa part de marché.

Des parties importantes des opérations de la Société sont situées en Israël, et les résultats de la Société peuvent être par conséquent affectés négativement par l'instabilité politique, économique et militaire qui y règne.

La société est en train de finaliser son plan pour implanter une usine de fabrication à Liège (Belgique), mais le centre de recherche et de développement de la Société ainsi que toutes les installations de fabrication actuelles sont situées à Tel Aviv (Israël). En outre, la majorité de ses employés et certains de ses agents sont des résidents d'Israël. Les conditions politiques, économiques et militaires en Israël peuvent dès lors affecter directement les activités de la Société. Tout conflit armé, activité terroriste, instabilité politique dans la région, ou l'interruption ou la réduction des échanges commerciaux entre Israël et ses partenaires commerciaux pourrait peser sur les conditions commerciales de la Société en général et nuire à ses résultats d'exploitation. L'assurance commerciale de la Société ne couvre pas les pertes qui peuvent survenir à la suite d'un événement lié à la situation sécuritaire au Moyen-Orient. Bien que la législation israélienne exige que le gouvernement israélien couvre la valeur de rétablissement des dommages directs causés par des attaques terroristes ou des actes de guerre, la Société ne peut pas garantir que cette couverture gouvernementale sera maintenue ou, si elle est maintenue, qu'elle sera suffisante pour indemniser entièrement la Société pour les dommages subis. Toute perte ou tout dommage subi par la Société pourrait avoir un effet négatif important sur ses activités.

13.6. Risques liés à la production

La Société pourrait ne pas parvenir à fabriquer ou à externaliser la fabrication du système Genio[®] en quantités suffisantes, en temps voulu ou à un coût économiquement intéressant.

Les revenus et autres résultats d'exploitation de la Société dépendront en grande partie de sa capacité à fabriquer et à vendre le système Genio[®] en quantité et qualité suffisantes, en temps voulu et à un coût économiquement intéressant.

La Société s'attend à devoir augmenter considérablement les volumes de fabrication à mesure que les essais cliniques sur le système Genio[®] s'étendront et qu'il sera commercialisé. La capacité du site de la Société à Tel-Aviv devrait couvrir la demande du stimulateur implantable et du stimulateur externe jusqu'au premier semestre de 2022. La fabrication de la puce d'activation Genio et de l'unité de charge Genio est principalement sous-traitée à une organisation de fabrication contractuelle tierce. Afin de soutenir la demande future pour le système Genio[®], la Société devra probablement accroître sa capacité de fabrication, ce qui pourrait nécessiter l'ouverture d'un nouveau site ou l'externalisation supplémentaire vers une organisation de fabrication contractuelle tierce. La société finalise son plan d'implantation d'une usine de fabrication à Liège (Belgique), qui devrait être prête à la fin de 2021 ou au premier trimestre 2022 au plus tard. Cette usine devrait fournir à la Société une capacité supplémentaire pour l'assemblage des IS et des ES au fur et à mesure qu'elle progresse dans ses plans de commercialisation. L'ouverture d'un nouveau site de fabrication pourrait entraîner des dépenses

supplémentaires importantes, notamment pour la construction du site, le déménagement et l'installation d'équipements de fabrication clés, la modification des processus de fabrication, ainsi que le recrutement et la formation de nouveaux membres de l'équipe. La Société doit également notifier, et dans la plupart des cas obtenir l'approbation des autorités réglementaires concernant tout changement ou toute modification de ses sites et processus de fabrication, et les autorités réglementaires pourraient ne pas autoriser la Société à poursuivre ou retarder le processus de manière significative.

En outre, la Société prévoit actuellement que le coût des biens vendus diminuera au fil du temps, à mesure que (i) les efficacités internes augmenteront et que (ii) le volume cumulé des systèmes Genio® fabriqués augmentera. La Société ou ses fournisseurs pourraient cependant ne pas parvenir à augmenter les rendements et/ou à diminuer les coûts de fabrication avec le temps. Les coûts pourraient alors augmenter, ce qui pourrait empêcher la Société d'atteindre ou de maintenir sa rentabilité.

Les résultats d'exploitation de la Société pourraient être sensiblement affectés si elle n'est pas en mesure de prévoir avec précision la demande des clients pour son système Genio® et de gérer ses stocks.

Pour assurer un approvisionnement adéquat des stocks du système Genio® en général et ses composants, la Société doit prévoir ses besoins d'inventaire et passer des commandes auprès de ses fournisseurs sur la base de ses estimations de la demande future du système Genio® et/ou de ses composants. À ce jour, la Société n'a commercialisé le système Genio® qu'en quantités limitées, principalement en Allemagne, et sa capacité à prévoir avec précision la demande pour son système Genio® pourrait être affectée par de nombreux facteurs, dont l'incapacité à gérer avec précision sa stratégie de croissance, le lancement de produits par des concurrents, l'augmentation ou la diminution de la demande des clients pour le système Genio® ou pour les produits des concurrents de la Société, l'incapacité à prévoir avec précision l'acceptation de nouveaux produits par les clients, les changements imprévus dans les conditions générales du marché ou les questions réglementaires, et l'affaiblissement des conditions économiques ou de la confiance des consommateurs dans les conditions économiques futures. Des niveaux de stocks supérieurs à la demande des clients peuvent entraîner des dépréciations ou des amortissements de stocks, ce qui aurait une incidence négative sur la marge brute de la Société et pourrait nuire à la force de la marque Genio®. À l'inverse, si la Société sous-estime la demande des clients pour le système Genio®, ses fabricants contractuels tiers pourraient ne pas parvenir à livrer des produits répondant aux exigences de la Société, ce qui pourrait nuire à sa réputation et à ses relations avec les clients. En outre, si la Société connaît une augmentation importante de la demande, il est possible que des approvisionnements supplémentaires en matières premières ou des capacités de fabrication supplémentaires ne soient pas disponibles au moment voulu à des conditions acceptables pour la Société, ou pas du tout, ou que les fournisseurs ou les fabricants tiers ne soient pas en mesure d'allouer une capacité suffisante pour répondre aux besoins accrus de la Société, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur sa capacité à répondre à la demande des clients pour le système Genio®.

La Société cherche à maintenir des niveaux de stocks suffisants pour se protéger des coupures d'approvisionnement. Elle est dès lors exposée au risque qu'une partie de son stock devienne obsolète ou arrive à expiration, ce qui pourrait affecter ses bénéfices et flux de trésorerie en raison des coûts qui en résultent, liés aux charges de dépréciation des stocks et aux coûts nécessaires pour remplacer ces stocks.

13.7. Risques légaux et réglementaires

Le système Genio® n'est toujours pas approuvé sur certains marchés importants, comme le marché américain, et la recherche et l'obtention d'une autorisation ou d'une certification réglementaire pour des dispositifs médicaux implantables actifs peut être un processus long, coûteux et incertain.

Les demandes d'autorisation réglementaire préalable dans les pays où la Société a l'intention de vendre ou de commercialiser le système Genio® et d'autres produits qu'elle développe peuvent nécessiter des essais non cliniques, cliniques et de performance approfondis, qui doivent tous être menés conformément aux exigences établies par les organismes de réglementation compétents, ces réglementations étant complexes et de plus en plus strictes. La Société peut être affectée négativement par des changements potentiels de politique gouvernementale ou de législation relatifs aux dispositifs médicaux implantables actifs. À la date du présent Rapport annuel, la Société n'a reçu la certification que pour les états membres de l'Espace économique européen (« EEE ») (grâce au marquage « CE ») pour son système Genio®.

Aux États-Unis, la Société en est aux premières étapes d'un processus de demande d'autorisation de mise sur le marché. La Société a obtenu une exemption pour la mise à l'essai d'un dispositif expérimental (« IDE ») de la FDA le 23 juin 2020, qui lui permet de procéder à certains essais cliniques du système Genio® aux États-Unis ; elle est en passe de déterminer la voie réglementaire appropriée à suivre pour demander à la FDA l'autorisation de mise sur le marché du dispositif. Même s'il a reçu une IDE, il est possible que le système Genio® ne reçoive pas d'autorisation de mise sur le marché. Le processus peut en outre être confronté à des retards importants et inattendus, par exemple au niveau du lancement, de l'achèvement et de l'évaluation des essais cliniques.

Comme le système Genio® est un dispositif médical sans sonde, d'autres complications peuvent survenir relativement à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Par exemple, la Federal Communications Commission doit également déterminer que les dispositifs médicaux sans sonde, tels que le système Genio®, sont compatibles avec d'autres utilisations du spectre sur lequel le dispositif fonctionne, et que les niveaux de puissance et le spectre de fréquences du transfert d'énergie sans fil sont conformes aux réglementations applicables.

Le non-respect des réglementations et approbations importantes auxquelles sont soumis les sites de production de la Société et ceux de ses fournisseurs tiers peut affecter les activités de la Société.

La Société fabrique actuellement le système Genio® et a noué des relations avec des fournisseurs tiers pour produire et fournir certains de ses composants. Les pratiques de fabrication de la Société et de ses fournisseurs tiers sont soumises à une réglementation permanente et à des inspections périodiques. Aux États-Unis, les méthodes et les installations utilisées pour la fabrication des dispositifs médicaux doivent être conformes au Quality System Regulation ou QSR de la FDA, qui est un système réglementaire complexe couvrant les procédures et la documentation de la conception, des essais, de la production, des contrôles de processus, de l'assurance qualité, de l'étiquetage, de l'emballage, de la manipulation, du stockage, de la distribution, de l'installation et de l'entretien des dispositifs médicaux. La Société sera également tenue de vérifier que ses fournisseurs maintiennent des installations, des procédures et des opérations conformes à ses normes de qualité et aux exigences réglementaires applicables. La FDA applique le QSR par le biais d'inspections périodiques, annoncées ou non, des installations de fabrication de dispositifs médicaux, qui peuvent inclure les installations des sous-traitants. Le système Genio® est également soumis à des réglementations étatiques similaires et à diverses lois et réglementations d'autres pays régissant la fabrication.

Tout manquement de la Société ou de ses fournisseurs tiers à suivre et à documenter le respect des exigences réglementaires (y compris la mise en place d'un système de gestion de la qualité adéquat conforme aux normes et réglementations les plus récentes) peut entraîner des retards importants dans la mise à disposition du système Genio® pour la vente commerciale ou les essais cliniques, entraîner l'arrêt ou la suspension d'un essai clinique, ou retarder ou empêcher le dépôt, l'approbation ou le maintien des demandes de mise sur le marché du système Genio®.

Aux États-Unis, la FDA et d'autres agences fédérales et étatiques, y compris le ministère de la Justice, contrôlent étroitement la conformité à toutes les exigences régissant les produits de dispositifs médicaux, y compris les exigences relatives à la mise sur le marché et à la promotion des dispositifs conformément aux dispositions de l'étiquetage approuvé et à la fabrication des produits conformément aux exigences cGMP. Les violations de ces exigences peuvent donner lieu à des enquêtes alléguant des violations de la FDCA et d'autres lois, notamment la loi sur les fausses réclamations (False Claims Act) et d'autres lois fédérales et étatiques sur la fraude et l'abus dans le domaine des soins de santé, ainsi que sur la protection de la consommation des États.

Le non-respect de toutes les exigences réglementaires et la découverte ultérieure d'événements indésirables inconnus jusqu'alors ou d'autres problèmes liés aux produits, aux fabricants ou aux processus de fabrication de la Société peuvent donner lieu à divers résultats, dont :

- des litiges impliquant des patients utilisant les produits de la Société ;
- des restrictions sur les produits, les fabricants ou les processus de fabrication de la Société ;
- des restrictions sur l'étiquetage ou la mise sur le marché d'un produit ;
- des restrictions sur la distribution ou l'utilisation du produit ;
- des exigences concernant la réalisation d'études post-mise sur le marché ou d'essais cliniques ;
- des lettres non titrées ou d'avertissement ;
- des amendes, des restitutions ou des remboursements de bénéficiaires ou de revenus ;
- des jugements d'expédient ;
- la suspension ou l'arrêt total ou partiel d'un ou plusieurs essais cliniques de la Société ;
- la suspension ou le retrait total ou partiel des approbations réglementaires ;
- la suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution ;
- le retard ou le refus d'approuver les demandes en cours ou les suppléments aux demandes approuvées, ou d'accorder les autorisations, certifications ou approbations futures de mise sur le marché ;
- des communications obligatoires avec les médecins et les autres clients sur les préoccupations liées à la sécurité réelle ou potentielle, à l'efficacité et à d'autres questions impliquant la Société ;
- le retrait des produits du marché ;
- des rappels obligatoires de produits ou des saisies de produits ;

- des dommages aux relations avec les collaborateurs potentiels ;
- une couverture médiatique défavorable et une atteinte à la réputation de la Société ;
ou
- des injonctions ou l'imposition de sanctions civiles ou pénales.

Chacune des actions susmentionnées pourrait nuire à la réputation de la Société ou entraîner des coûts importants ou une perte de revenus pour la Société. L'une de ces actions pourrait affecter de manière significative et négative l'approvisionnement du système Genio[®], s'il est autorisé à la vente par la FDA. Si l'un de ces événements se produit, la Société pourrait être exposée à des actions en responsabilité du fait des produits, perdre des clients et subir une réduction des ventes et une augmentation des coûts.

La recherche, l'obtention et le maintien de la certification dans l'EEE en vertu du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux, avec la nécessité d'une recertification du marquage « CE » avant mai 2024, peuvent constituer un processus incertain et les Organismes habilités disposent de ressources limitées et peuvent connaître des retards.

En vertu du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux, les dispositifs actuellement sur le marché dans l'EEE ayant obtenu un marquage « CE » en vertu de la Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (la « Directive AIMD ») — tels que le système Genio[®] de la Société — devront être réévalués et recertifiés conformément au nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux. Toute modification d'un dispositif médical existant portant le marquage « CE » nécessitera également une révision et une certification en vertu du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux.

Le nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux impose également une nouvelle désignation des « organismes habilités » (c'est-à-dire les organismes désignés par l'État membre de l'EEE dans lequel ils sont basés, qui sont chargés d'évaluer si les dispositifs médicaux et les fabricants de dispositifs médicaux satisfont aux exigences réglementaires applicables dans l'EEE). Pour être redésignés, les organismes habilités doivent démontrer une expertise technique accrue dans leur domaine de désignation, ainsi que dans les systèmes de gestion de qualité. Ce processus de redésignation a entraîné des retards dans l'évaluation des dispositifs médicaux et des fabricants de dispositifs médicaux pendant la période de transition jusqu'à la date d'entrée en vigueur de mai 2021 du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux. Dans l'Union européenne, tous les Organismes habilités n'ont pas encore été redésignés à ce jour et la pandémie de COVID-19 a considérablement ralenti leur processus de désignation. Sans la désignation en vertu du Règlement relatif aux dispositifs médicaux, les Organismes notifiés ne peuvent pas encore commencer à certifier les dispositifs conformément au nouveau Règlement.

Le marquage « CE » obtenu en 2019 pour le système Genio[®] de la Société restera valide jusqu'en mars 2024, après quoi il devra être recertifié en vertu du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux. La recertification exige de la Société qu'elle présente des documents et d'autres preuves démontrant que les performances et la sécurité du système ont été maintenues et qu'il continue de répondre aux réglementations et aux normes existantes. Dans le cas contraire, la mise sur le marché et la vente du système Genio[®] dans les États membres de l'EEE peuvent être temporairement ou définitivement interdites. Des modifications significatives éventuelles du système Genio[®] devront également être certifiées en vertu du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux.

L'ensemble des retards accumulés par les organismes habilités ayant déjà été redésignés (y compris la société néerlandaise DEKRA Certification B.V., qui a délivré le marquage « CE » et un certificat ISO 13485:2016 à la Société dans le cadre de la Directive AIMD) pourrait avoir un impact négatif sur la (ré)approbation du système Genio®. La Société estime toutefois qu'elle est en bonne voie pour satisfaire aux nouvelles exigences dans les délais prévus par le nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux.

Tout distributeur tiers auquel la Société fait appel dans l'EEE, tel que son distributeur local en Espagne, doit également se conformer au nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux. Si un distributeur dans l'EEE ne satisfait pas aux exigences du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux, en temps voulu ou pas du tout, la mise sur le marché et la vente du système Genio® par ce distributeur pourraient être temporairement ou définitivement interdites.

Tout retard ou manquement au nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux pourrait entraîner l'interdiction temporaire ou permanente de la vente du système Genio® dans les États membres de l'EEE et affecter la réputation, l'activité, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives de la Société.

Pour les sociétés de dispositifs médicaux, le respect des réglementations relatives aux systèmes de qualité constitue un processus difficile, long et coûteux.

La Société a mis au point et maintient un système de gestion de la qualité pour les dispositifs médicaux destiné à garantir la qualité de ses produits et de ses activités. Le système est conçu pour être conforme aux réglementations de nombreuses juridictions différentes, y compris les Quality Systems Regulations mandatées par la FDA aux États-Unis et les exigences de la directive AIMD dans l'Union européenne, ainsi que la norme internationale ISO13485 requise par les États membres de l'Europe qui reconnaissent la marque « CE », ainsi que par Israël, la Nouvelle-Zélande et l'Australie.

Le respect des réglementations relatives aux systèmes de gestion de la qualité pour les sociétés de dispositifs médicaux est long et coûteux, et les réglementations font parfois l'objet de telles modifications. Par exemple, la norme ISO13485:2019 (c'est-à-dire la dernière version de la norme ISO13485) vise à harmoniser les exigences de la norme ISO13485 avec les exigences de l'AIMD. Bien que la direction estime que la Société est conforme aux réglementations existantes en matière de système de gestion de la qualité pour les sociétés de dispositifs médicaux à la date du présent Rapport annuel, il est possible que la Société soit jugée non conforme aux réglementations nouvelles ou existantes à l'avenir. La Société pourrait en outre être jugée non conforme à la suite de modifications ou d'interprétations futures des règlements relatifs aux systèmes de qualité. Si la Société ne se conforme pas ou cesse par la suite d'être conforme, les autorités réglementaires pourront exiger qu'elle prenne les mesures appropriées pour résoudre les problèmes de non-conformité identifiés lors d'un audit réglementaire, et pourront, si la Société ne prend pas de mesures correctives en temps utiles, retirer l'autorisation de mise sur le marché, ou exiger le rappel du produit ou prendre d'autres mesures d'exécution.

Les fournisseurs externes de la Société doivent également, de manière générale, se conformer aux réglementations sur les systèmes de qualité et à la norme ISO13485. Tout fournisseur externe de la Société peut devenir non conforme par rapport aux réglementations sur les systèmes de qualité ou à la norme ISO13485, ce qui pourrait entraîner des mesures d'exécution de la part des autorités réglementaires, y compris, par exemple, une lettre d'avertissement de la FDA ou l'obligation de se retirer du marché ou de suspendre la distribution, l'exportation ou l'utilisation de produits fabriqués par un ou plusieurs fournisseurs de la Société.

Tout changement ou modification apporté à un dispositif (y compris les changements dans le processus de fabrication) pourrait nécessiter des dépôts supplémentaires auprès des autorités réglementaires ou des nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de certification (selon la juridiction) et doit être réalisé conformément aux réglementations sur les systèmes de qualité appropriées (comme les réglementations sur les systèmes de qualité pour les États-Unis, la Directive AIMD et le nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux pour l'Europe), dont la conformité peut entraîner l'interruption ou le retard de la mise sur le marché et de la vente des produits de la Société. Les règlements et les lois concernant la fabrication et la vente des AIMD sont sujets à des changements futurs, tout comme l'interprétation administrative et les politiques des organismes de réglementation. Si la Société ne respecte pas ces lois et règlements là où elle aurait l'intention de mettre le système Genio® sur le marché, elle pourrait faire l'objet de mesures d'exécution, y compris le rappel de son dispositif, le retrait de l'approbation, de l'autorisation, de la certification ou de l'habilitation, ainsi que des sanctions civiles et pénales. La survenance de l'un de ces événements peut avoir une incidence négative substantielle sur les activités, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives de la Société.

Les dispositifs médicaux implantables actifs, tels que le système Genio®, comportent des risques associés à la procédure chirurgicale d'implantation ou du retrait du dispositif, à l'utilisation du dispositif ou à la thérapie délivrée par le dispositif.

Le système Genio® est un dispositif médical doté de circuits électroniques et de logiciels complexes et comprend un composant qui est implanté chez le patient via une procédure chirurgicale. Il est impossible de concevoir et de produire des dispositifs médicaux électroniques implantables qui soient fiables à 100 %, car tous les dispositifs électroniques comportent un risque de défaillance. Toutes les procédures chirurgicales comportent en outre des risques, et l'efficacité de toute thérapie médicale varie d'un patient à l'autre. Les conséquences d'une défaillance du système Genio® incluent les complications liées à l'utilisation du produit et aux procédures chirurgicales associées et peuvent aller d'effets mineurs à des effets mettant la vie en danger, voire causer la mort.

Tous les dispositifs médicaux présentent des risques connexes. Les autorités réglementaires considèrent les dispositifs médicaux implantables actifs (« AIMD ») comme étant la catégorie de dispositifs médicaux qui présente le risque le plus important. C'est pourquoi les AIMD sont soumis à un niveau élevé d'examen lors de la demande d'une approbation réglementaire ou d'une autre autorisation de mise sur le marché. Le système Genio® a été examiné, classé et le marquage « CE » a été accordé par l'organisme habilité européen de la Société en tant qu'AIMD. Un marquage « CE » en Europe indique que le dispositif en question est en parfaite conformité avec la législation européenne. Les dispositifs médicaux autorisés à la mise sur le marché dans l'Union européenne doivent respecter les exigences essentielles énoncées dans la directive AIMD, et notamment démontrer qu'ils sont conçus et fabriqués de manière à ne pas compromettre l'état clinique ou la sécurité des patients, ou la sécurité et la santé des utilisateurs et d'autres personnes (et que les avantages potentiels l'emportent sur les risques potentiels). En outre, les dispositifs médicaux doivent atteindre les performances prévues par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière appropriée. Les dispositifs autorisés en premier lieu dans l'UE peuvent engendrer un risque accru d'alertes de sécurité et de rappels après la mise sur le marché. D'autre part, avant l'autorisation préalable à la mise sur le marché d'un dispositif médical aux États-Unis, il faut prouver que ce dispositif est sûr et efficace pour son utilisation prévue. Les risques associés aux dispositifs médicaux et à la thérapie qu'ils assurent comprennent, entre autres, ceux associés à toute procédure chirurgicale, tels que l'infection, la réaction allergique et les conséquences de l'anesthésie, ainsi que les risques associés à tout dispositif médical implantable, tels que le déplacement du dispositif, les interférences

électromagnétiques, la défaillance du dispositif, les lésions tissulaires y compris les lésions nerveuses, la douleur et les effets secondaires psychologiques liés à la thérapie ou à la procédure chirurgicale.

Les effets indésirables associés à ces risques peuvent amener certains patients à rejeter la faute sur la Société, le médecin ou d'autres parties à de telles occasions. Ceci peut engendrer des poursuites en responsabilité de produits, pour faute professionnelle médicale, des enquêtes des autorités réglementaires, de la publicité négative, des accusations pénales ou d'autres circonstances dommageables pour la Société. Chacune de ces circonstances peut avoir un effet négatif important sur la capacité de la Société à mener ses activités, à continuer à vendre le système Genio®, à atteindre ses objectifs de revenus ou à concevoir de futurs produits.

En cas de défectuosité des produits de la Société ou d'autres risques liés à la sécurité, les autorités publiques compétentes pourraient exiger leurs rappels, ou la Société pourrait devoir mettre en œuvre un rappel volontaire de ses produits.

Les AIMD se caractérisent par un processus de fabrication complexe, nécessitant le respect de spécifications de produits exigeantes. Le système Genio® utilise de nombreuses disciplines, notamment l'ingénierie électrique, mécanique, logicielle, des biomatériaux et d'autres types d'ingénierie. Les défaillances des dispositifs découvertes pendant la phase d'essai clinique peuvent entraîner la suspension ou l'arrêt de l'essai. Les défaillances et les dysfonctionnements d'un dispositif peuvent en outre entraîner le rappel d'un lot de fabrication spécifique ou de tous les produits du domaine. Les rappels peuvent avoir lieu à tout moment pendant le cycle de vie d'un dispositif après l'obtention de l'autorisation réglementaire pour sa distribution commerciale. Par exemple, les ingénieurs employés par la Société qui mène des activités de développement ou de production peuvent prendre une décision incorrecte ou prendre une décision durant la phase d'ingénierie sans bénéficier d'une longue expérience, et l'impact de ces mauvaises décisions peut n'apparaître qu'au moment où le cycle de vie d'un produit est déjà bien entamé.

La FDA et organismes de réglementation étrangers peuvent exiger le rappel des produits commercialisés en cas de déficiences importantes, de défauts de conception ou de fabrication, ou si un produit présente un risque inacceptable pour la santé. Le pouvoir de la FDA d'exiger un rappel doit être fondé sur la constatation qu'il existe une probabilité raisonnable que le dispositif puisse causer des blessures graves ou la mort. La Société peut également opter pour un rappel volontaire d'un produit si elle constate un défaut important. Un rappel, imposé par les autorités publiques ou volontaire, pourrait se produire en raison d'un risque inacceptable pour la santé, de défaillances de composants, de dysfonctionnements, de défauts de fabrication, d'erreurs d'étiquetage ou de conception, ou d'autres erreurs ou non-conformités aux règlements applicables. Des défauts de produit ou d'autres erreurs peuvent survenir à l'avenir.

Les rappels du système Genio® détourneraient les ressources de gestion et financières, ce qui pourrait nuire aux relations avec les autorités de régulation et entraîner une perte de parts de marché au profit des concurrents. Tout rappel de produit peut en outre entraîner un préjudice irréparable pour la réputation de la Société. Tout rappel de produit pourrait nuire à la capacité de la Société à produire des produits de manière rentable et rapide afin de répondre à la demande des clients. La Société peut également être amenée à supporter d'autres coûts ou à prendre d'autres mesures qui pourraient avoir un effet négatif sur les revenus futurs et l'empêcher d'atteindre ou de maintenir sa rentabilité.

La Société est confrontée au risque de d'actions en responsabilité du fait des produits qui pourraient être coûteuses, détourner l'attention de la direction et nuire à sa réputation et à ses activités. La

société peut ne pas être en mesure de maintenir une assurance en responsabilité de produits appropriée.

L'activité de la Société l'expose au risque de réclamations en matière de responsabilité du fait des produits qui sont inhérentes aux essais, à la fabrication et à la mise sur le marché de dispositifs médicaux. Le système Genio® est conçu pour être implanté dans le corps et agir sur des fonctions et processus corporels importants. Comme pour tout autre dispositif médical complexe, il existe une certitude raisonnable qu'au fil du temps, un ou plusieurs composants de certains systèmes Genio® fonctionneront mal. En tant que fabricant de dispositifs médicaux, la Société est exposée à des réclamations en responsabilité du fait des produits à la suite de défaillances et de dysfonctionnements du système Genio®, de l'utilisation du produit et des procédures chirurgicales connexes. Ce risque existe même si le système Genio® est certifié ou autorisé à la vente commerciale par les autorités réglementaires ou des Organismes habilités et fabriqué dans des installations autorisées et réglementées par l'autorité réglementaire compétente ou l'Organisme habilité. Le secteur des dispositifs médicaux a toujours fait l'objet de nombreux litiges dans le cadre de réclamations en responsabilité du fait des produits, et la Société pourrait être poursuivie en justice si le système Genio® cause, ou semble simplement avoir causé, des lésions ou le décès de patients. En outre, un préjudice causé par les activités des fournisseurs de la Société, tels que ceux qui lui fournissent des composants et des matières premières, peut être à l'origine d'une réclamation envers la Société. Des actions en responsabilité du fait des produits peuvent être intentées contre la Société, notamment par des patients, des prestataires de soins de santé ou d'autres personnes qui vendent le système Genio® ou y sont exposées. Si la Société ne peut pas se défendre avec succès contre les actions en responsabilité du fait des produits, elle encourra des responsabilités importantes et une atteinte à sa réputation. En outre, indépendamment du bien-fondé ou du résultat final, les actions en responsabilité du fait des produits peuvent avoir les conséquences suivantes :

- frais de litige ;
- détournement de l'attention de la direction de son activité principale ;
- incapacité à mettre le système Genio® ou de nouveaux produits sur le marché ;
- diminution de la demande pour le système Genio® ;
- atteinte à la réputation de la Société ;
- rappels de produits ou retraits du marché ;
- retrait des participants de l'étude clinique ;
- indemnités substantielles accordées aux patients ou à d'autres demandeurs ; ou
- perte de ventes.

Bien que la Société maintienne l'assurance en responsabilité civile sur les produits et les essais cliniques à des niveaux qu'elle estime appropriés, cette assurance est soumise à des franchises et à des limitations de couverture. L'assurance en responsabilité civile de produits actuelle de la Société pourrait cesser de lui être disponible à des conditions acceptables, si tant est qu'elle le soit, et, même si elle reste disponible, la couverture pourrait ne pas suffire à protéger la Société contre toute action future en responsabilité du fait des produits. Si la Société ne parvient pas à obtenir une assurance à un coût ou à des conditions acceptables ou à se protéger d'une autre manière contre d'éventuelles actions en responsabilité du fait des produits, elle pourrait être exposée à des responsabilités importantes, dont des réclamations pour des montants supérieurs aux responsabilités assurées. À la

date du présent Rapport annuel, il n'existe pas d'action en responsabilité du fait des produits à l'encontre de la Société.

La Société supporte le risque des réclamations au titre de la garantie sur le système Genio®.

La Société supporte le risque des réclamations au titre de la garantie sur le système Genio®. La Société pourrait ne pas obtenir gain de cause dans le cadre d'une garantie ou d'une indemnité de ses fournisseurs ou vendeurs dans le cas où un client obtient gain de cause dans une réclamation au titre de la garantie à son encontre ou dans le cas où un recouvrement auprès d'un tel fournisseur ou vendeur s'avère approprié. En outre, la Société pourrait subir des réclamations au titre de la garantie de la part de ses clients concernant des composants de tiers après l'expiration de sa capacité à introduire des réclamations correspondantes au titre de la garantie contre ces fournisseurs, ce qui pourrait entraîner des coûts pour la Société. À la date du présent Rapport annuel, il n'existe pas de réclamation au titre de la garantie à l'encontre de la Société.

La Société est et sera soumise aux lois relatives à la fraude et aux abus dans le domaine des soins de santé et à d'autres lois applicables à ses activités commerciales et si elle n'est pas en mesure de respecter ces lois, elle pourrait s'exposer à des sanctions importantes.

La Société est soumise à diverses lois fédérales, étatiques et locales relatives à la fraude et aux abus dans le domaine de la santé.

Par exemple, en vertu de la loi belge du 18 décembre 2016 et de son arrêté royal d'exécution du 14 juin 2017 (« Sunshine Act »), les fabricants de dispositifs médicaux sont tenus de documenter et de divulguer toutes les primes et tous les avantages directs ou indirects accordés aux professionnels de la santé, aux organisations de soins de santé et aux organisations de patients ayant une activité ou un siège social en Belgique. En outre, en vertu de l'article 10 de la loi belge du 25 mars 1964, il est interdit (sauf exceptions limitées), dans le cadre de la fourniture de dispositifs médicaux, d'offrir ou d'octroyer des avantages pécuniaires ou des avantages en nature, entre autres aux professionnels de la santé et aux organismes de soins de santé. En outre, certains pays imposent également la mise en œuvre de programmes de conformité commerciale.

Dès le lancement prévu des opérations aux États-Unis, les activités de la Société seront soumises à diverses lois fédérales et des différents États sur la fraude et les abus. Ces lois comprennent les lois fédérales et des différents États contre les pots-de-vin, sur la transparence du paiement des médecins, sur les fausses demandes de remboursement et les lois « Sunshine ». Ces lois peuvent affecter, entre autres, les programmes de vente, de mise sur le marché et de formation proposés par la Société et l'obligent à mettre en place des systèmes internes supplémentaires pour suivre certaines dépenses de mise sur le marché et à en rendre compte aux autorités publiques. En outre, la Société peut être soumise à des réglementations relatives à la sécurité et au respect de la vie privée des patients, tant par le gouvernement fédéral que par les États dans lesquels la Société exerce ses activités.

Toute action intentée contre la Société pour violation de ces lois ou règlements, même si elle est défendue avec succès, pourrait nous faire encourir d'importantes dépenses juridiques et détourner l'attention de la direction de la Société de l'exploitation de ses activités. La Société peut faire l'objet d'actions privées intentées par des dénonciateurs individuels au nom du gouvernement fédéral ou d'un État, avec une responsabilité potentielle en vertu du False Claims Act, y compris le triplement des dommages et intérêts obligatoires et des pénalités importantes par réclamation. S'il s'avère que les activités de la Société contreviennent à l'une de ces lois ou de toute autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à elle, elle peut être soumise à d'importantes sanctions civiles, pénales et administratives, à des dommages et intérêts, à des amendes, à des peines

d'emprisonnement, à l'exclusion de produits des programmes de soins de santé financés par le gouvernement, tels que Medicare et Medicaid, et à la réduction ou à la restructuration des activités de la Société. S'il s'avère que l'un des médecins ou autres prestataires de soins de santé ou entités avec lesquels la Société prévoit de faire des affaires ne respecte pas les lois applicables, ils peuvent faire l'objet de sanctions pénales, civiles ou administratives, y compris l'exclusion des programmes de soins de santé financés par le gouvernement. Chacune des conséquences susmentionnées aura un effet négatif sur les activités, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

Les atteintes à la sécurité et autres perturbations pourraient compromettre les informations de la Société et l'exposer à des responsabilités, ce qui nuirait à ses activités et à sa réputation.

La Société et certains tiers sur lesquels elle s'appuie pour ses opérations recueillent et stockent des informations confidentielles et sensibles, et leurs opérations dépendent fortement des systèmes de technologie de l'information, y compris les systèmes basés sur Internet, qui peuvent être vulnérables aux dommages ou aux interruptions dus aux tremblements de terre et aux ouragans, aux incendies, aux inondations et autres catastrophes naturelles, aux attaques par des virus informatiques, aux accès non autorisés, au terrorisme et à la guerre, ainsi qu'aux pannes de télécommunications et d'électricité. Les dommages ou les périodes prolongées d'interruption des installations d'entreprise, de développement ou de recherche de la Société en raison d'un incendie, d'une catastrophe naturelle, d'une panne de courant, d'une défaillance des communications, d'une entrée non autorisée ou d'autres événements pourraient également amener la Société à cesser ou à retarder la fabrication des systèmes Genio. Si un tel événement devait se produire et provoquer des interruptions dans les activités de la Société, l'effet négatif sur les activités de la Société pourrait être important. En particulier, la perte de données d'études précliniques ou cliniques provenant d'études achevées, en cours ou prévues pourrait entraîner des retards dans les efforts de la Société sur le plan de l'approbation réglementaire et augmenter considérablement ses coûts pour récupérer ou reproduire les données.

Comme le système Genio® est un dispositif médical sans sonde, d'autres complications peuvent survenir relative à la technologie sans sonde, RF, utilisée pour la communication entre les parties du système. Bien que la Société ait examiné et déterminé l'intégrité de son système et du protocole de communication, l'utilisation de la technologie sans sonde comporte le risque de tentative d'accès au système de la Société par des tiers. Un risque supplémentaire est lié à l'interruption ou à la perturbation de la communication par d'autres appareils qui pourraient être utilisés à proximité du système, en particulier lorsqu'ils sont utilisés par l'utilisateur, ce qui pourrait avoir un effet sur l'efficacité de la thérapie assurée par le système. Toute perturbation ou violation de la sécurité ou tout autre incident de sécurité entraînant la perte ou l'endommagement des données ou des applications de la Société, ou l'accès inapproprié ou la divulgation d'informations personnelles, confidentielles ou exclusives, pourrait retarder le développement de produits, les essais cliniques ou les efforts de commercialisation de la Société, entraîner une augmentation des frais généraux et nuire à la réputation de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur ses activités, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

13.8. Risques liés à la propriété intellectuelle

L'incapacité à protéger et à exploiter pleinement la propriété intellectuelle et les secrets commerciaux de la Société peut avoir des conséquences négatives sur ses résultats et ses perspectives financières.

Le succès de la Société dépendra en grande partie de sa capacité à protéger ses droits de propriété et de licence, y compris, en particulier, la propriété intellectuelle et les secrets commerciaux liés au système Genio®. La Société s'appuie sur une combinaison de (demandes de) brevet(s), de marques, de dessins et de secrets commerciaux, et utilise la non-divulgateion, la confidentialité et d'autres accords contractuels pour protéger sa technologie. Si la Société ne parvient pas à obtenir et à maintenir une protection suffisante de la propriété intellectuelle pour le système Genio® ou d'autres produits candidats qu'elle pourrait identifier, ou si la portée de la protection de la propriété intellectuelle obtenue n'est pas suffisamment large, les concurrents de la Société et d'autres tiers pourraient développer et commercialiser des produits candidats similaires ou identiques aux nôtres, et la capacité de la Société à commercialiser avec succès le système Genio® et d'autres produits candidats qu'elle pourrait rechercher pourrait se trouver compromise.

La Société cherche généralement à obtenir une protection par brevet, dans la mesure du possible, pour les aspects de sa technologie et de ses produits qui, selon elle, lui confèrent des avantages concurrentiels importants. Toutefois, l'obtention, le maintien, la défense et l'application des brevets pharmaceutiques sont coûteux, longs et complexes, et la Société peut ne pas être en mesure de déposer et de poursuivre toutes les demandes de brevets nécessaires ou souhaitables, ou de maintenir, d'appliquer et d'accorder des licences pour tous les brevets qui peuvent découler de ces demandes de brevets, à un coût raisonnable ou en temps opportun. Il est également possible que la Société ne parvienne pas à identifier les aspects brevetables de ses résultats de recherche et développement avant qu'il ne soit trop tard pour obtenir une protection par brevet. Dans le cadre de certains accords de licence ou de collaboration, la Société peut ne pas avoir le droit de contrôler la préparation, le dépôt, la poursuite et le maintien des demandes de brevet, ou de maintenir les droits sur les brevets concédés à des tiers ou provenant de tiers. D'autre part, la Société ne peut pas être certaine que des brevets seront délivrés en ce qui concerne ses demandes de brevet en cours ou futures. En outre, la Société ignore si les brevets délivrés resteront valables ou seront opposables aux contrefacteurs présumés, s'ils empêcheront le développement de brevets concurrentiels ou fourniront une protection significative contre les concurrents ou contre les technologies concurrentes.

Les droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient également être contestés, invalidés, contournés ou rendus inopposables. Les concurrents de la Société ou d'autres tiers peuvent contester avec succès et invalider ou rendre inopposables les brevets qu'elle délivre, y compris tout brevet qui pourrait être délivré à l'avenir. Cela pourrait freiner ou limiter la capacité de la Société à empêcher ses concurrents de mettre sur le marché des produits identiques ou substantiellement équivalents au système Genio®. Et, malgré la définition étendue des concepts et inventions de la Société dans son portefeuille, comme il est généralement de mise dans le développement technologique, les concurrents peuvent être en mesure de concevoir autour des brevets de la Société ou de développer des produits qui fournissent des résultats comparables au système Genio®, mais qui ne sont pas couverts par les brevets de la Société. Une grande partie de la valeur de la Société réside dans sa propriété intellectuelle, et toute remise en cause de son portefeuille de propriété intellectuelle (aboutie ou non) peut en affecter la valeur.

La Société pourrait faire l'objet d'un litige en matière de propriété intellectuelle.

Le secteur des dispositifs médicaux se caractérise par une évolution rapide des produits et des technologies, et il existe une concurrence intense pour établir des droits de propriété intellectuelle et de propriété couvrant l'utilisation de ces nouveaux produits et des technologies connexes. Cette poursuite intense des droits de propriété intellectuelle et industrielle a entraîné et continuera d'entraîner de nombreux litiges et procédures administratives concernant les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La question de savoir si un produit et/ou un procédé enfreignent un brevet implique des questions juridiques et factuelles complexes, et l'issue de ces litiges est souvent incertaine. Il peut exister des brevets en cours dont la Société n'a pas connaissance et qui sont violés par inadvertance par le système Genio®.

Les concurrents peuvent posséder ou développer des brevets et d'autres propriétés intellectuelles qui, selon eux, sont violés par le système Genio®. Toute plainte pour infraction à l'encontre de la Société, même si elle n'est pas fondée, peut entraîner des coûts substantiels pour la Société et pourrait exercer une pression importante sur ses ressources financières et/ou détourner le temps et les efforts de la direction de la conduite des affaires de la Société. Tout litige en matière de propriété intellectuelle pourrait également contraindre la Société à prendre une ou plusieurs des mesures suivantes : (i) cesser de vendre le système Genio® ou d'utiliser la technologie qui contient la propriété intellectuelle prétendument contrefaite ; (ii) renoncer à la possibilité d'accorder à des tiers des licences sur la technologie brevetée de la Société ou de percevoir des redevances en fonction de la protection et de l'affirmation réussies de ses droits de propriété intellectuelle à l'égard de tiers ; (iii) verser des dommages et intérêts substantiels à la partie envers laquelle la Société peut être reconnue coupable de violation des droits de propriété intellectuelle ; ou (iv) reconcevoir les produits qui contiennent ou utilisent la propriété intellectuelle prétendument contrefaite. À la date du présent Rapport annuel, aucun litige en matière de propriété intellectuelle à l'encontre de la Société n'est en cours.

La Société dépend d'accords de confidentialité avec des tiers, qui peuvent ne pas assurer une protection adéquate de ses informations confidentielles.

La Société s'appuie sur des informations confidentielles et propriétaires non brevetées, y compris des informations techniques, du savoir-faire et d'autres secrets commerciaux, pour développer et maintenir sa position concurrentielle concernant le système Genio®. Bien que la Société conclue généralement des accords de non-divulgaration ou de confidentialité avec ses employés et d'autres tiers afin de protéger sa propriété intellectuelle et ses secrets commerciaux, elle ne peut garantir qu'elle a conclu de tels accords avec chaque partie susceptible d'avoir ou ayant eu accès aux informations exclusives de la Société. En outre, malgré ces efforts, chacune de ces parties peut violer les accords et divulguer les informations exclusives de la société, et celle-ci peut ne pas être en mesure d'obtenir des réparations adéquates pour de telles violations.

La Société dépend de licences exclusives et d'accords avec des tiers, qui peuvent ne pas assurer une protection adéquate de sa technologie.

La Société s'appuie sur des accords de licence lui assurant l'exclusivité dans le domaine de sa pratique. Bien que la Société ait assuré, par de multiples accords solides, l'acquisition de licences exclusives et la liberté d'exploitation de sa technologie, comme pour tous les accords, dans des circonstances inattendues ou imprévisibles, ceux-ci pourraient être résiliés malgré les efforts et la diligence des sociétés pour en assurer l'intégrité. Si les accords sont jugés invalides ou les licences révoquées et que le concédant de licence décide de poursuivre la Société pour violation de ses droits de brevet, cela

pourrait exposer la Société à des risques de litige. Tout litige en matière de propriété intellectuelle pourrait également contraindre la Société à prendre une ou plusieurs des mesures suivantes : (i) cesser de vendre le système Genio® ou d'utiliser la technologie qui contient la propriété intellectuelle prétendument contrefaite ; (ii) renoncer à la possibilité d'accorder à des tiers des licences sur la technologie brevetée de la Société ou de percevoir des redevances en fonction de la protection et de l'affirmation réussies de ses droits de propriété intellectuelle à l'égard de tiers ; (iii) verser des dommages et intérêts substantiels à la partie envers laquelle la Société peut être reconnue coupable de violation des droits de propriété intellectuelle ; ou (iv) reconcevoir les produits qui contiennent ou utilisent la propriété intellectuelle prétendument contrefaite.

L'obligation d'obtenir des licences sur la propriété intellectuelle de tiers pourrait également se présenter à l'avenir. Si la Société doit concéder une licence sur la propriété intellectuelle d'un tiers, elle pourrait être tenue de payer des sommes forfaitaires ou des redevances sur ses produits. En outre, si la Société est tenue d'obtenir des licences sur la propriété intellectuelle de tiers, elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ces licences à des conditions commercialement raisonnables, voire ne pas les obtenir du tout.

13.9. Risques liés à la propriété des Actions

Un marché actif pour les Actions pourrait ne pas être soutenu.

Un marché de négociation actif pour les Actions peut ne pas se développer et le marché de négociation actif existant pour les Actions peut ne pas être soutenu ou ne pas être suffisamment liquide. Si un marché de négociation actif n'est pas développé ou maintenu, la liquidité et le prix des Actions pourraient être affectés de manière négative. Le degré de liquidité des Actions peut avoir une incidence négative sur le cours auquel un investisseur peut revendre les Actions s'il souhaite les vendre rapidement.

La négociation des Actions sur Euronext Bruxelles et sur le Nasdaq Global Market s'effectuera dans des devises différentes (dollars américains sur le Nasdaq Global Market et EUR sur Euronext Bruxelles), et à des heures différentes (résultant de fuseaux horaires différents, de jours de négociation différents et de jours fériés différents aux États-Unis et en Belgique). Les prix de négociation des Actions sur ces deux marchés peuvent différer en raison de ces facteurs et d'autres. Toute baisse du prix des Actions sur Euronext Bruxelles pourrait entraîner une baisse du prix de négociation des Actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market et vice versa. Les investisseurs pourraient chercher à vendre ou à acheter les Actions afin de tirer profit de toute différence de prix entre les marchés par le biais d'une pratique appelée arbitrage. Toute activité d'arbitrage pourrait créer une volatilité inattendue à la fois dans les prix de négociation sur une bourse et dans les Actions disponibles pour la négociation sur l'autre bourse. Toutefois, la double cotation des Actions peut réduire la liquidité de ces titres sur l'un ou les deux marchés et nuire au développement d'un marché de négociation actif pour les Actions aux États-Unis et en Belgique.

En outre, les titres cotés en bourse connaissent ponctuellement d'importantes fluctuations de cours et de volume qui peuvent être sans rapport avec les résultats d'exploitations ou la situation financière des sociétés qui les ont émis. De plus, le cours des Actions pourrait s'avérer extrêmement volatile et fortement fluctuer en réponse à plusieurs facteurs, beaucoup échappant au contrôle de la Société, dont :

- les annonces d'innovations technologiques, de données cliniques en rapport avec des produits existants ou nouveaux ou de collaborations de la Société ou de ses concurrents ;

- les attentes du marché en ce qui concerne les résultats financiers de la Société ;
- les fluctuations réelles ou prévues des activités, des résultats d'exploitation et de la situation financière de la Société ;
- des changements dans les estimations des résultats d'exploitation de la Société, des déclassements de recommandations, ou la cessation de la publication de rapports de recherche sur la Société par les analystes financiers ;
- les ventes potentielles ou effectives de blocs d'Actions sur le marché ou les ventes à découvert d'Actions, les émissions ou ventes futures d'Actions, et les fluctuations des cours et des volumes en général ;
- l'arrivée de nouveaux concurrents ou de nouveaux produits sur les marchés où la Société opère ;
- la volatilité du marché dans son ensemble ou la perception qu'ont les investisseurs des marchés et des concurrents de la Société ;
- les changements dans l'évaluation du marché de sociétés similaires ;
- l'annonce par la Société ou ses concurrents de contrats importants ;
- les acquisitions, alliances stratégiques, coentreprises, engagements de capitaux ou de nouveaux produits ou services ;
- les arrivées ou départs de personnel clé ;
- les litiges ;
- les développements concernant les droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets ;
- l'évolution de la réglementation, de la tarification et du remboursement en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, et la nouvelle réglementation publique en général ;
- les conditions économiques, financières et politiques générales ;
- les perturbations des marchés financiers à la suite d'une pandémie ou d'une autre crise de santé publique, telle que le COVID-19 ; et
- les facteurs de risque mentionnés ci-dessus.

Le cours des Actions peut être affecté négativement par la plupart des facteurs détaillés ci-dessus ou d'autres éléments, quels que soient les résultats d'exploitation et la situation financière de la Société.

La Société ne sera probablement pas en mesure de verser des dividendes dans un avenir proche et a l'intention de conserver tous ses bénéfices.

La Société n'a ni déclaré ni versé de dividendes sur ses Actions dans le passé. La politique de dividende de la Société sera déterminée dans un proche avenir et pourra être ponctuellement modifiée par décision du Conseil d'Administration. Toute déclaration de dividendes sera fondée 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.

La loi belge et les Statuts n'obligent pas la Société à déclarer des dividendes. Actuellement, le Conseil d'Administration compte affecter tous les éventuels revenus engendrés par l'exploitation de la Société au développement et à la croissance de la Société et ne prévoit pas de verser de dividende aux actionnaires dans un avenir proche.

Certains actionnaires importants de la Société peuvent avoir des intérêts différents de ceux de la Société et être en mesure de contrôler la Société, y compris le résultat des votes des actionnaires.

La société compte un certain nombre d'actionnaires importants. Pour un aperçu des actionnaires importants actuels de la société, voir section 3.3.1.

La Société n'a pas connaissance d'actionnaires ayant conclu un pacte d'actionnaires ou ayant accepté d'agir de concert. Ils pourraient néanmoins avoir la capacité, seuls ou conjointement, d'élire ou de révoquer les administrateurs et, selon l'importance des autres Actions détenues par la Société, prendre d'autres décisions d'actionnaires qui requièrent au moins 50 %, 75 % ou 80 % des voix des actionnaires présents ou représentés aux assemblées générales lorsque ces points sont soumis au vote des actionnaires. Par ailleurs, dans la mesure où ces actionnaires n'ont pas suffisamment de voix pour imposer certaines décisions d'actionnaires, ils pourraient toujours avoir la possibilité de bloquer les résolutions proposées qui exigent au moins 50 %, 75 % ou 80 % des voix des actionnaires présents ou représentés aux assemblées générales lorsque ces décisions sont soumises au vote des actionnaires. Un tel vote des actionnaires peut ne pas être conforme aux intérêts de la Société ou des autres actionnaires de la Société.

Les investisseurs résidant dans des pays autres que la Belgique peuvent subir une dilution s'ils ne peuvent pas participer aux futures offres de droits de souscription préférentiels.

En vertu du droit belge et des statuts de la Société, les actionnaires ont un droit de souscription préférentiel, révocable et annulable, leur permettant de souscrire au prorata de leur participation existante à l'émission, contre un apport en numéraire, de nouvelles Actions ou d'autres titres donnant droit à de nouvelles Actions, à moins que ces droits ne soient limités ou annulés par une résolution de l'assemblée générale des actionnaires de la Société ou, si cette assemblée l'autorise, du Conseil d'Administration. L'exercice des droits de souscription préférentiels par certains actionnaires ne résidant pas en Belgique (y compris, sans s'y limiter, ceux résidant aux États-Unis, en Australie, en Israël, au Canada ou au Japon) peut être limité par la loi, la pratique ou d'autres considérations, et ces actionnaires peuvent n'être autorisés à exercer ces droits que si les droits et les Actions sont enregistrés ou qualifiés pour la vente en vertu de la législation ou du cadre réglementaire applicable. En particulier, la Société peut ne pas être en mesure d'établir une exemption d'enregistrement en vertu du U.S. Securities Act, et elle n'est pas tenue de déposer une déclaration d'enregistrement concernant ces droits de souscription préférentiels ou les titres sous-jacents, ni de s'efforcer de faire déclarer une déclaration d'enregistrement effective en vertu du U.S. Securities Act. Les actionnaires de juridictions en dehors de la Belgique qui ne peuvent pas ou ne sont pas autorisés à exercer leurs droits de souscription préférentiels en cas d'une future offre de droits de souscription préférentiels, d'actions ou autre, peuvent subir une dilution de leur participation.

14. Continuité de l'entreprise

Au 31 décembre 2021, la Société disposait de 135.509 KEUR en trésorerie et équivalents de trésorerie. Selon les prévisions des flux de trésorerie pour les années 2022 et 2023, qui incluent d'importantes dépenses et sorties de trésorerie notamment dans le cadre des études cliniques en cours, de la poursuite des projets de recherche et de développement et du développement des capacités de production de la Société, la Société pense que ses finances seront suffisantes pour répondre à ses

besoins en capitaux et financer ses opérations pendant au moins 12 mois à compter de la date du présent Rapport annuel. La Société ne pense pas que le COVID-19 aura un impact sur la continuité de l'exploitation de la Société.

Compte tenu des points présentés ci-dessus, et nonobstant une perte reportée de 87.167 KEUR au 31 décembre 2021, le Conseil d'Administration a décidé après mûre réflexion que l'application des règles d'évaluation dans l'hypothèse de la « continuité de l'activité » est justifiée.

15. Déclaration de gouvernance

15.1. Généralité

Cette partie présente un aperçu des règles et des principes sur la base desquels la gouvernance d'entreprise de la Société est organisée conformément au CSA belge, aux Statuts de la Société et à la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société adoptée en vertu du Code belge de gouvernance d'entreprise publié par la Commission belge Corporate Governance le 9 mai 2019 (le « Code 2020 »).

Les Statuts et la Charte de Gouvernance d'Entreprise sont disponibles sur le site de la Société (www.nyxoah.com) sous l'onglet Investisseurs/Gouvernance d'entreprise.

Le texte du Code 2020 est disponible sur le site de la Commission Corporate Governance : <https://www.corporategovernancecommittee.be/fr/over-de-code-2020/code-belge-de-gouvernance-dentreprise-2020>.

La Société s'engage à respecter les dix principes de gouvernance d'entreprise énumérés dans le Code 2020, mais au vu des activités de la Société, de sa taille et des circonstances spécifiques dans lesquelles elle exerce ses activités, le Conseil d'Administration estime que la Société est en mesure de justifier ses écarts par rapport à certaines dispositions du Code 2020. Ces écarts sont expliqués plus en détail au point 8.6.

15.2. Le conseil d'administration

15.2.1. Composition du Conseil d'Administration

Cette partie présente un aperçu des règles et des principes sur la base desquels la gouvernance d'entreprise de la Société est organisée conformément au CSA belge, aux Statuts de la Société et à la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société adoptée en vertu du Code belge de gouvernance d'entreprise publié par la Commission belge Corporate Governance le 9 mai 2019 (le « Code 2020 »).

Les Statuts et la Charte de Gouvernance d'Entreprise sont disponibles sur le site de la Société (www.nyxoah.com) sous l'onglet Investisseurs/Gouvernance d'entreprise.

Le texte du Code 2020 est disponible sur le site de la Commission Corporate Governance : <https://www.corporategovernancecommittee.be/fr/over-de-code-2020/code-belge-de-gouvernance-dentreprise-2020>.

La Société s'engage à respecter les dix principes de gouvernance d'entreprise énumérés dans le Code 2020, mais au vu des activités de la Société, de sa taille et des circonstances spécifiques dans lesquelles elle exerce ses activités, le Conseil d'Administration estime que la Société est en mesure de justifier ses écarts par rapport à certaines dispositions du Code 2020. Ces écarts sont expliqués plus en détail au point 2.6.

15.2.2. Indépendance des administrateurs

Conformément à l'article 7:87 du CSA belge, un administrateur d'une société cotée est considéré comme indépendant s'il n'entretient pas avec la société ou un actionnaire important de celle-ci de relation qui soit de nature à mettre son indépendance en péril. Si l'administrateur est une personne morale, l'indépendance doit être appréciée tant dans le chef de la personne morale que de son représentant permanent. Afin de vérifier si un candidat administrateur répond à ces conditions, il est fait application des critères prévus dans la disposition 3.5 du Code 2020, et ceux-ci sont résumés comme suit :

- a) Ne pas exercer de fonction exécutive ni de fonction liée à la gestion journalière de la société ou d'une société ou personne liée à celle-ci, et ne pas avoir occupé une telle fonction au cours des trois années précédant sa nomination. Par ailleurs, ne plus bénéficier de stock options de la société liées à cette fonction.
- b) Ne pas avoir exercé un mandat total de plus de douze ans en tant que membre non exécutif du Conseil d'Administration.
- c) Ne pas être un employé de la direction générale (comme défini à l'article 19.2° de la loi du 20 septembre 1948 portant sur l'organisation de l'économie) de la société ou d'une société ou personne liée à celle-ci, et ne pas avoir occupé une telle fonction au cours des trois années précédant sa nomination. Par ailleurs, ne plus bénéficier de stock options de la société liées à cette fonction.
- d) Ne pas recevoir ni avoir reçu, au cours de son mandat ou des trois années précédant sa nomination, de rémunération significative ou tout autre avantage significatif de nature patrimoniale de la part de la société ou d'une société ou personne liée à celle-ci, à l'exception d'une rémunération perçue actuellement ou dans le passé en tant qu'administrateur non exécutif.
- e) Ne pas détenir au moment de sa nomination, directement ou indirectement, seul ou de concert, d'actions représentant globalement un dixième ou plus du capital ou des droits de vote de la société.
- f) N'avoir en aucun cas été désigné par un actionnaire remplissant les conditions visées au point (e).
- g) Ne pas entretenir, ni avoir entretenu au cours de l'année précédant sa nomination, de relation commerciale significative avec la société ou une société ou personne liée à celle-ci, soit directement, soit en qualité d'associé, d'actionnaire, d'administrateur, de membre de la direction générale (au sens de l'article 19.2° de la loi du 20 septembre 1948 portant sur l'organisation de l'économie) d'une société ou d'une personne qui entretient une telle relation.
- h) Ne pas être ni avoir été, au cours des trois années précédant sa nomination, associé ou membre de l'équipe d'audit de la société et ne pas être ni avoir été, au cours des trois années précédant sa nomination, l'auditeur externe de la société ou d'une société ou personne liée à celle-ci.
- i) Ne pas être cadre dans une autre société dans laquelle un cadre de la société est un membre non exécutif du Conseil d'Administration, et ne pas avoir d'autres liens significatifs avec les

membres exécutifs du Conseil d'Administration de la société par le biais d'une participation dans d'autres sociétés ou organes.

- j) Ne pas avoir, dans la société ou dans une société ou personne liée à celle-ci, un conjoint, un cohabitant ou un membre de la famille proche jusqu'au deuxième degré qui exerce une fonction d'administrateur ou de cadre ou une personne en charge de la gestion journalière ou un employé de la direction générale (au sens de l'article 19.2° de la loi du 20 septembre 1948 portant sur l'organisation de l'économie), ou relevant d'un des autres cas visés aux points a) à i) ci-dessus, et en ce qui concerne le point b), jusqu'à trois ans après la date à laquelle le parent concerné a mis fin à son dernier mandat.

Kevin Rakin, Donald Deyo, Jürgen Hambrecht et Rita Johnson-Mills sont les administrateurs indépendants de la Société.

La Société estime que les administrateurs indépendants doivent respecter tous les critères du CSA belge et du Code 2020.

La Société estime en effet que, pour assurer l'indépendance de Donald Deyo, les honoraires versés annuellement à MedTech Execs LLC (administrateur de la Société jusqu'au septembre 2020, représentée en permanence par Donald Deyo) pour sa participation au comité de pilotage du projet de Cochlear, ne constituent pas une rémunération significative au sens des critères d'indépendance mentionnés au point d) ci-dessus.

15.2.3. Comités au sein du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration a créé quatre comités qui sont chargés d'assister le Conseil d'Administration et de formuler des recommandations dans des domaines spécifiques : (a) le comité d'audit (conformément à l'article 7:99 du CSA belge et aux dispositions 4.10 et suivantes du Code 2020), (b) le comité de rémunération (conformément à l'article 7:100 du CSA belge et aux dispositions 4.17 et suivantes du Code 2020), (c) le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise (conformément aux dispositions 4.19 et suivantes du Code 2020) et (d) le comité scientifique et technologique. Les mandats de ces comités sont principalement définis dans la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société.

Comité d'audit

Le comité d'audit est composé de trois administrateurs. En vertu du CSA belge, tous les membres du comité d'audit doivent être des administrateurs non exécutifs, et l'un d'entre eux au moins doit être indépendant au sens de la disposition 3.5 du Code 2020. Le Code 2020 exige qu'une majorité des membres du comité d'audit soient indépendants.

À la date du présent Rapport annuel, les administrateurs suivants composent le comité d'audit : Kevin Rakin (président), Donald Deyo et Jürgen Hambrecht, tous étant des administrateurs non exécutifs indépendants.

Les membres du comité d'audit doivent avoir une compétence collective dans les activités commerciales de la Société ainsi qu'en matière de comptabilité, d'audit et de finances, et au moins un membre du comité d'audit doit avoir les compétences nécessaires en matière de comptabilité et d'audit. Selon le Conseil d'Administration, les membres du comité d'audit satisfont à cette exigence, comme en témoignent les différents postes de direction et d'Administration qu'ils ont occupés par le passé et qu'ils occupent encore actuellement.

Le rôle du comité d'audit consiste à :

- informer le Conseil d'Administration au sujet du résultat de l'audit des états financiers, de la façon dont l'audit a contribué à l'intégrité des rapports financiers et du rôle joué par le comité d'audit dans ce processus ;
- surveiller le processus de rapport financier et formuler des recommandations ou des propositions pour garantir l'intégrité de ce processus ;
- surveiller l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le processus d'audit interne de la Société et son efficacité ;
- surveiller l'audit des états financiers, y compris les questions de suivi et les recommandations du commissaire aux comptes ;
- évaluer et surveiller l'indépendance du commissaire aux comptes, notamment en ce qui concerne le bien-fondé de la fourniture de services supplémentaires à la Société. Plus précisément, le comité d'audit analyse, en collaboration avec le commissaire aux comptes, les menaces susceptibles d'affecter l'indépendance de ce dernier et les mesures de sécurité prises pour les limiter, quand le montant total des honoraires dépasse les critères prescrits à l'article 4 § 3 du Règlement (UE) n° 537/2014 ; et
- formuler à l'intention du Conseil d'Administration des recommandations quant à la sélection, la nomination et la rémunération du commissaire aux comptes de la Société, conformément à l'article 16 § 2 du Règlement (UE) n° 537/2014.

Le comité d'audit se réunit au moins quatre fois par an.

Comité de rémunération

Le comité de rémunération est composé d'au moins trois administrateurs. En vertu du CSA belge et du Code 2020, (i) tous les membres du comité de rémunération sont des administrateurs non exécutifs, (ii) le comité de rémunération est composé d'une majorité d'administrateurs indépendants et (iii) le comité de rémunération est présidé par le président du Conseil d'Administration ou par un autre administrateur non exécutif nommé par le comité.

À la date du présent Rapport annuel, les administrateurs suivants composent le comité de rémunération : Robert Taub (président), Jürgen Hambrecht et Rita Johnson-Mills. Robert Taub est administrateur non exécutif et président du Conseil d'Administration. Jürgen Hambrecht et Rita Johnson-Mills sont tous les deux des administrateurs non exécutifs indépendants.

En vertu du CSA belge, le comité de rémunération doit avoir l'expertise nécessaire en matière de politique de rémunération, ce qui doit être attesté par l'expérience de ses membres et les fonctions précédemment exercées par ceux-ci.

Le rôle du comité de rémunération consiste à formuler des recommandations au Conseil d'Administration en ce qui concerne la rémunération des administrateurs et des membres de la direction générale et, notamment, de

- formuler à l'intention du Conseil d'Administration des propositions quant à la politique de rémunération des administrateurs, des personnes en charge de la gestion et de la gestion journalière, ainsi que, le cas échéant, les propositions qui en découlent que le Conseil d'Administration devra soumettre à l'assemblée générale des actionnaires ;

- formuler à l'intention du Conseil d'Administration des propositions quant à la rémunération individuelle des administrateurs, des autres personnes en charge de la gestion et de la gestion journalière, y compris les rémunérations variables et les primes de performance à long terme, liées ou non à des actions, sous forme d'options sur actions ou d'autres instruments financiers, ainsi que les indemnités de départ, et le cas échéant, les propositions qui en découlent que le Conseil d'Administration devra soumettre à l'assemblée générale des actionnaires ;
- préparer le rapport de rémunération ; et
- commenter le rapport de rémunération lors de l'assemblée générale annuelle des actionnaires.

Le comité de rémunération se réunit au moins deux fois par an.

Comité de nomination et de gouvernance d'entreprise

Le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise se compose d'au moins trois administrateurs. Conformément au Code 2020, (i) le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise est composé d'une majorité d'administrateurs indépendants et (ii) le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise est présidé par le président du Conseil d'Administration ou par un autre administrateur non exécutif nommé par le comité.

À la date du présent Rapport annuel, les administrateurs suivants composent le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise : Rita Johnson-Mills (présidente), Robert Taub et Jürgen Hambrecht. Robert Taub est administrateur non exécutif et président du Conseil d'Administration. Jürgen Hambrecht et Rita Johnson-Mills sont tous les deux des administrateurs non exécutifs indépendants.

Le rôle du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise consiste à :

- formuler à l'intention du Conseil d'Administration des recommandations en ce qui concerne la nomination des administrateurs et des membres de la direction générale ;
- formuler à l'intention du Conseil d'Administration des recommandations en ce qui concerne l'attribution des responsabilités aux cadres ;
- préparer des plans pour la succession ordonnée des membres du Conseil d'Administration ;
- diriger le processus de reconduction des membres du Conseil d'Administration ;
- veiller à ce qu'une attention suffisante et régulière soit accordée à la succession des cadres ;
- veiller à la mise en place de programmes appropriés de développement des talents et de programmes visant à promouvoir la diversité du cadre dirigeant.

Le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise se réunit au moins deux fois par an.

Comité scientifique et technologique

Le comité scientifique et technologique se compose d'au moins trois administrateurs.

Les administrateurs suivants sont les membres du comité scientifique et technologique : Donald Deyo (président), Pierre Gianello et Jan Janssen.

Le rôle du comité scientifique et technologique est d'assister le Conseil d'Administration dans tous les domaines :

- concernant l'orientation stratégique des programmes de technologie, de recherche et de développement de produits de la Société ;
- concernant le suivi et l'évaluation des tendances technologiques actuelles et futures susceptibles d'affecter les plans stratégiques de la Société, y compris le suivi des tendances générales du secteur ;
- concernant le processus d'innovation et d'acquisition de technologies pour assurer la croissance commerciale continue ;
- concernant la gestion des risques informatiques et la stratégie de cybersécurité ;
- concernant les systèmes de mesure et de suivi mis en place pour surveiller les résultats de la technologie de la Société à l'appui de la stratégie commerciale globale, et pour parvenir à une innovation fructueuse.

Le comité scientifique et technologique se réunit au moins deux fois par an.

15.2.4. Réunions du Conseil d'Administration et des comités

Réunions du Conseil d'Administration

En 2021, le Conseil d'Administration a organisé dix (10) réunions.

Membres du Conseil d'Administration	14/02/2021	01/04/2021	08/04/2021	21/05/2021	04/06/2021	25/06/2021	27/08/2021	08/09/2021	17/09/2021	19/11/2021
Robert Taub	Présent	Présent	Présent							
Janke Dittmer (1)	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	N/A	N/A	N/A	N/A
Kevin Rakin	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	Présent	Représenté	Représenté	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	Présent	Représenté	Présent	Présent
Donald Deyo	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	Présent	Représenté	Représenté	Présent
Rita Johnson-Mills (2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Présente	Représentée	Représentée	Présente
Pierre Gianello	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	Présent	Représenté	Représenté	Présent
Jan Janssen	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	Présent	Représenté	Représenté	Présent
Olivier Taelman	Présent	Présent	Présent							

(1) membre du Conseil d'Administration jusqu'au 7 juillet 2021

(2) membre du Conseil d'Administration à partir du 27 août 2021

Réunions des comités du Conseil d'administration

En 2021, le comité d'audit a organisé cinq (5) réunions.

Membres du comité d'audit	08/04/2021	15/04/2021	15/06/2021	06/08/2021	15/12/2021
Kevin Rakin	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Donald Deyo	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent

En 2021, le comité de rémunération a organisé cinq (5) réunions.

Membres du comité de rémunération	2/04/2021	22/06/2021	17/09/2021	3/11/2021	15/11/2021
Robert Taub	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Absent	Présent
Donald Deyo (1)	Présent	Présent	Présent	N/A	N/A
Rita Johnson-Mills (2)	N/A	N/A	N/A	Présent	Présent

(1) membre du comité de rémunération jusqu'au 27 août 2021

(2) membre du comité de rémunération à partir du 27 août 2021

En 2021, le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise a organisé cinq (5) réunions.

Membres du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise	2/04/2021	22/06/2021	17/09/2021	24/09/2021	12/11/2021
Robert Taub	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Présent	Absent
Donald Deyo (1)	Présent	Présent	Présent	N/A	N/A
Rita Johnson-Mills (2)	N/A	N/A	N/A	Présent	Présent

(1) membre du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise jusqu'au 27 août 2021

(2) membre du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise à partir du 27 août 2021

15.3. Direction exécutive

La direction exécutive est responsable de la gestion de la Société conformément aux valeurs, aux stratégies, aux politiques, aux plans et aux budgets approuvés par le Conseil d'Administration. La direction exécutive dispose de tous les pouvoirs à l'exception de ceux liés à l'élaboration de la stratégie de la Société, la supervision de la direction exécutive, et tous les pouvoirs réservés au Conseil d'Administration et à l'assemblée générale des actionnaires en vertu de la loi, des Statuts et de la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société.

La direction exécutive se réunit au moins une fois par mois.

À la date du présent Rapport annuel, la direction exécutive de la Société se compose des membres suivants :

Nom	Poste
Olivier Taelman	CEO
Loïc Moreau	Directeur financier

Le directeur général (CEO) est responsable de la gestion journalière de la Société. Le Conseil d'Administration peut lui accorder des pouvoirs supplémentaires bien définis. Il a la responsabilité opérationnelle directe de la Société et supervise l'organisation et la gestion journalière des filiales, sociétés affiliées et joint ventures. Le directeur général est responsable de l'exécution et de la gestion des conséquences de toutes les décisions du Conseil d'Administration.

Le directeur général dirige la direction exécutive dans le cadre établi par le Conseil d'Administration et sous sa supervision ultime. Le directeur général est nommé et révoqué par le Conseil d'Administration, auquel il rend directement compte.

Les paragraphes suivants présentent de brèves biographies des membres actuels de la direction exécutive, ou si une personne morale est membre de la direction exécutive, de son représentant permanent.

Olivier Taelman – Voir point 2.2.1.

Loïc Moreau est notre directeur financier depuis janvier 2022. De 2009 à 2021, il a occupé divers postes à responsabilité chez GlaxoSmithKline plc. (GSK), notamment des fonctions dans les fusions et acquisitions, le développement de l'entreprise et celle de directeur financier national dans différentes régions du monde. Avant de rejoindre GSK, M. Moreau a bâti sa carrière chez Ernst & Young Global Limited (audit externe) et PricewaterhouseCoopers (Finance d'entreprise). M. Moreau est titulaire d'un Master exécutif de l'École Supérieure des Sciences Commerciales d'Angers School of Management, en France, et d'un Master en Finance de la Solvay Business School, en Belgique.

15.4. Conflits d'intérêts

Il est attendu des administrateurs et des membres de la direction exécutive qu'ils organisent leurs affaires personnelles et professionnelles de sorte à éviter les conflits d'intérêts avec la Société. Tout administrateur ayant un conflit d'intérêt financier (tel qu'envisagé par l'article 7:96 du CSA belge) sur une question soumise au Conseil d'Administration doit le porter à l'attention des autres administrateurs, et ne prendre part à aucune délibération ou vote s'y rapportant. La Charte de Gouvernance d'Entreprise présente la procédure à suivre pour les opérations entre la Société et les administrateurs, ou les membres de la direction exécutive, qui ne sont pas couvertes par les dispositions légales régissant les conflits d'intérêts.

En 2021, certains administrateurs ont fait état d'un conflit d'intérêts. Les déclarations suivantes ont été formulées à cet égard.

Extrait du procès-verbal de la réunion du Conseil d'Administration du 4 juin 2021 :

« Conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et des associations (« CSA »), avant la délibération et la résolution du Conseil d'Administration, les déclarations suivantes ont été faites : Robert Taub a un conflit d'intérêts de nature patrimoniale, au sens de l'article 7:96 du CSA, avec l'approbation proposée par le Conseil d'Administration du contrat de consultance entre la Société et MINV SA, une société contrôlée par Robert Taub. Par conséquent, Robert Taub ne participera pas à la délibération ou au vote concernant la résolution relative à l'approbation de ce contrat de consultance.

Le contrat de consultance proposé avec MINV SA donne à la Société l'accès à l'expertise et à l'expérience de MINV SA et de son représentant (Robert Taub), en particulier en ce qui concerne la constitution d'équipes orientées vers les résultats, la direction d'organisations mondiales interculturelles et l'exécution d'acquisitions, de levées de fonds, de cessions, de partenariats, de joint-ventures et d'accords de licence au niveau mondial.

Le contrat de consultance proposé avec MINV SA est d'une durée de 12 mois et prévoit des honoraires de consultance d'un montant total maximal de 120.000 EUR.

Le Conseil d'Administration estime que le contrat de consultance proposé avec MINV SA est justifié et dans l'intérêt de la Société en raison de l'expérience et de l'expertise de MINV SA qui seront très utiles

pour soutenir les activités de développement commercial de la Société et pour aider activement la direction pendant les tournées de présentation aux investisseurs que la Société prévoit au cours des prochaines semaines.

Après discussion, le Conseil d'Administration décide d'approuver le contrat de consultance proposé avec MINV SA. Robert Taub n'a pas participé à la délibération ou au vote concernant l'approbation de ce contrat de consultance. »

Extrait des résolutions écrites unanimes du Conseil d'Administration en date du 15 juillet 2021 :

« Le comité de rémunération de Nyxoah s'est réuni hier et recommande au Conseil d'Administration d'approuver une prime exceptionnelle de 150.000 EUR à Olivier Taelman, CEO de la Société, pour le succès de l'IPO sur le Nasdaq.

Conformément à l'article 7:95 du Code belge des sociétés et des associations (« CSA »), il est proposé que cette résolution du Conseil d'Administration soit adoptée par consentement écrit unanime des administrateurs.

Par déclaration préliminaire, il est constaté qu'Olivier Taelman a un conflit d'intérêts de nature patrimoniale, au sens de l'article 7:96 du CSA, avec la résolution qu'il est proposé au Conseil d'Administration d'adopter. Par conséquent, Olivier Taelman ne participera pas au vote concernant cette résolution.

En ce qui concerne la prime proposée pour Olivier Taelman, le Conseil d'Administration estime qu'elle est justifiée compte tenu du rôle d'Olivier Taelman dans l'IPO sur le Nasdaq et des efforts qui lui ont été demandés et le seront à l'avenir. »

Extrait du procès-verbal de la réunion du Conseil d'Administration du 27 août 2021 :

« Avant de discuter et de prendre une décision concernant le point suivant de l'ordre du jour, conformément à l'article 7:96 du CSA, Olivier Taelman, CEO, a déclaré avoir un conflit d'intérêts de nature patrimoniale, au sens de l'article 7:96 du CSA, avec l'approbation proposée par le Conseil d'Administration de certains changements dans son enveloppe de rémunération qui prendront effet à partir du 1^{er} septembre 2021. Par conséquent, Olivier Taelman n'a pas participé à la délibération ou au vote concernant les résolutions relatives à l'approbation de sa nouvelle enveloppe de rémunération, de son Nouveau Contrat (tel que défini ci-dessous) et de l'éventuel fractionnement de la rémunération.

Il est proposé que les éléments suivants de l'enveloppe de rémunération d'Olivier Taelman, en sa qualité de CEO de la Société, soient modifiés comme suit :

- (i) à partir du 1^{er} septembre 2021 : une rémunération de base fixe annuelle égale à l'équivalent en EUR de 450.000 USD (contre une rémunération de base fixe annuelle de 300.000 EUR auparavant), et*
- (ii) à partir du 1^{er} janvier 2022 : une rémunération variable à court terme (ou prime sur le court terme, « STI ») consistant en une prime en espèces égale à 100 % de la rémunération de base fixe annuelle (contre une STI de 40 % de la rémunération de base fixe annuelle auparavant) en cas de réalisation à 100 % des objectifs annuels fixés par le Conseil d'Administration (étant entendu que (x) pour une réalisation inférieure à 75 % des objectifs annuels, aucune STI ne sera en principe due (sauf si le Conseil d'Administration, sur proposition du comité de rémunération, décide de manière discrétionnaire d'accorder quand même une STI de 75 % maximum) ; (y) pour une réalisation comprise entre 75 % et 125 % des objectifs annuels, une STI comprise entre 75 % et 125 % sera due, sur la base d'un calcul linéaire ; et (z) pour une réalisation supérieure à 125 % des objectifs*

annuels, le Conseil d'Administration, sur proposition du comité de rémunération, peut décider de manière discrétionnaire d'accorder une STI supérieure à 125 %).

Cette nouvelle enveloppe de rémunération s'inscrit dans le cadre d'une réorganisation plus large du mode de collaboration entre la Société et Olivier Taelman. En effet, compte tenu de l'expansion continue et de l'importance croissante des activités internationales de la Société et en vue de permettre une organisation du travail plus flexible, il est proposé que la Société et Olivier Taelman conviennent de commun accord de mettre fin au contrat de travail existant d'Olivier Taelman avec la Société et que la Société et Olivier Taelman concluent un accord en vertu duquel Olivier Taelman exercera ses fonctions de CEO de la Société sur une base indépendante à l'avenir (le « Nouveau Contrat »). Il est en outre proposé qu'en vertu du Nouveau Contrat, outre la rémunération de base fixe annuelle et la STI telles que définies ci-dessus, Olivier Taelman aura le droit de percevoir une prime sur le long terme (« LTI ») sous la forme de l'octroi de warrants), conformément à la politique de rémunération de la Société telle qu'approuvée ponctuellement par l'assemblée des actionnaires de la Société, et qu'Olivier Taelman continuera à bénéficier d'une voiture de société, d'un ordinateur portable, d'un téléphone portable, d'un régime de retraite professionnel et d'une assurance hospitalisation.

Enfin, il est noté qu'en raison de l'internationalisation de la Société, un fractionnement de la rémunération entre les États-Unis et la Belgique pourrait être mis en place à l'avenir pour Olivier Taelman (ce qui aurait pour conséquence qu'une partie de sa rémunération pourrait être supportée par d'autres sociétés du groupe Nyxoah).

Le Conseil d'Administration estime que la nouvelle enveloppe de rémunération proposée (c'est à dire la rémunération de base fixe annuelle et la STI proposées), ainsi que le Nouveau Contrat proposé et le fractionnement potentiel de la rémunération, sont justifiés et dans l'intérêt de la Société (a) compte tenu de l'internationalisation de la Société, du rôle d'Olivier Taelman au sein de celle-ci et des efforts qui lui sont demandés, (b) parce que l'enveloppe de rémunération proposée est conforme aux pratiques du marché, comme le confirme un exercice de benchmarking effectué par le comité de rémunération et (c) parce qu'un fractionnement de la rémunération est conforme aux pratiques du marché dans un groupe aux activités internationales. De plus, une STI de 100 % de la rémunération de base en cas de réalisation à 100 % des objectifs convenus est conforme à la politique de rémunération de la Société, tout comme la LTI prévue dans le Nouveau Contrat.

Après discussion, le Conseil d'Administration (à l'exception d'Olivier Taelman) a décidé à l'unanimité d'approuver la nouvelle rémunération de base fixe annuelle proposée pour Olivier Taelman, sa nouvelle STI et son éligibilité à une LTI, ainsi que la résiliation de commun accord de son contrat de travail actuel, la conclusion par la Société du Nouveau Contrat et un éventuel fractionnement futur de la rémunération entre les États-Unis et la Belgique.

Le Conseil d'Administration (à l'exception d'Olivier Taelman) a également décidé à l'unanimité d'accorder une procuration à Robert Taub (i) pour préparer, finaliser et signer un accord visant à mettre fin au contrat de travail existant entre Olivier Taelman et la Société et le Nouveau Contrat proposé, (ii) pour préparer, finaliser, modifier et signer tout accord ou autre document (y compris toute modification du Nouveau Contrat) qui pourrait être requis ou utile pour mettre en place un fractionnement de la rémunération entre les États-Unis et la Belgique pour Olivier Taelman, et (iii) pour préparer, finaliser et signer toute autre documentation (contractuelle) requise pour refléter ou mettre en œuvre les résolutions et changements ci-dessus. »

Extrait du procès-verbal de la réunion du Conseil d'Administration du 17 septembre 2021 :

« Avant de discuter et de prendre une décision concernant le premier point de l'ordre du jour, conformément à l'article 7:96 du CSA, Olivier Taelman, CEO, a déclaré avoir un conflit d'intérêts de nature patrimoniale, au sens de l'article 7:96 du CSA, avec l'octroi de warrants qui lui a été proposé par le Conseil d'Administration. Par conséquent, Olivier Taelman n'a pas participé à la délibération ou au vote concernant la résolution relative à l'octroi de warrants dont il bénéficierait.

Sur la base d'une récente illustration Black-Scholes de la valeur d'un warrant, il est proposé d'octroyer 33.240 warrants à Olivier Taelman, comme expliqué plus en détail dans un document présenté lors de cette réunion.

Il est en outre proposé que :

- Conformément à la clause 4.3.1 du plan de warrants de 2021, le prix d'exercice des warrants octroyés à Olivier Taelman s'élève à 25,31 EUR par warrant (ce qui correspond à la moyenne des prix de clôture de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles sur la période de trente (30) jours précédant la date de ce jour (c'est-à-dire la date de l'offre des warrants à Olivier Taelman) et qui était inférieur au dernier prix de clôture de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles avant la date de ce jour), et
- Les autres conditions générales des warrants octroyés à Olivier Taelman seront conformes au plan de warrants de 2021.

Le Conseil d'Administration estime que l'octroi proposé de 33.240 warrants dans le cadre du plan de warrants de 2021 à un prix d'exercice de 25,31 EUR par warrant est justifié et dans l'intérêt de la Société (a) compte tenu du rôle d'Olivier Taelman au sein de la Société et des efforts qui lui sont demandés, (b) parce que l'octroi proposé de warrants est conforme à la politique de rémunération de la Société telle qu'approuvée par l'assemblée générale des actionnaires du 9 juin 2021, et (c) parce que lors de l'exercice de tous ces warrants, Olivier Taelman devra payer au total un prix d'exercice de 841.304,40 EUR en espèces à la Société, ce qui augmentera les capitaux propres nets et les liquidités de la Société.

Après discussion, le Conseil d'Administration (à l'exception d'Olivier Taelman) a décidé à l'unanimité d'approuver l'octroi de 33.240 warrants dans le cadre du plan de warrants de 2021 à Olivier Taelman à un prix d'exercice de 25,31 EUR par warrant. »

15.5. Transactions avec parties liées

En 2021, aucune annonce n'a été faite en vertu de l'article 7:97, §4/1 du CSA belge à l'égard d'une quelconque transaction avec des parties liées.

15.6. Écarts par rapport au Code belge de gouvernance d'entreprise

La Société s'engage à appliquer les dix principes de gouvernance d'entreprise du Code 2020 et à se conformer aux dispositions de gouvernance d'entreprise qu'il énonce, sauf en ce qui concerne les points suivants :

1. Par dérogation à la disposition 4.14 du Code 2020, aucune fonction d'audit interne indépendante n'a été établie. Cette dérogation s'explique par la taille de la Société. Le comité d'audit évaluera régulièrement la nécessité de créer une fonction d'audit interne indépendante et, le cas échéant, fera appel à des personnes extérieures pour mener à bien

des missions d'audit interne spécifiques et informera le Conseil d'Administration de leurs résultats.

2. Auparavant, des options sur actions ont été accordées à des administrateurs non exécutifs et la Société n'exclut pas, à l'avenir, d'accorder des primes basées sur des actions aux administrateurs non exécutifs, sur l'avis du comité de rémunération. Cette éventualité va à l'encontre de la disposition 7.6 du Code 2020, qui interdit l'octroi d'options sur actions aux membres non exécutifs du Conseil d'Administration. La Société estime que cette disposition du Code 2020 n'est pas appropriée et adaptée aux réalités des sociétés du secteur des sciences de la vie qui sont encore en phase de développement. La possibilité de rémunérer les administrateurs non exécutifs au moyen d'options sur actions permet notamment à la Société de limiter la part de rémunération en espèces que la Société devrait autrement verser pour attirer ou retenir des experts renommés possédant les compétences, les connaissances et l'expertise les plus pertinentes. La Société estime qu'accorder aux administrateurs non exécutifs la possibilité d'être rémunérés en partie sous forme d'incitations en actions plutôt qu'en totalité en espèces permet à ceux-ci de lier leur rémunération effective aux performances de la Société et de renforcer ainsi l'alignement de leurs intérêts sur ceux des actionnaires de la Société. Ceci va dans l'intérêt de la Société et de ses parties prenantes. En outre, cette pratique est courante pour les administrateurs de sociétés actives dans le secteur des sciences de la vie. En tout état de cause, la Société entend limiter la part de la rémunération payable en options sur actions.
3. Par dérogation à la disposition 7.6 du Code 2020, les membres non exécutifs du Conseil d'Administration ne reçoivent pas une partie de leur rémunération sous forme d'actions. Cette dérogation s'explique par le fait que les intérêts des membres non exécutifs du Conseil d'Administration sont actuellement considérés comme suffisamment orientés vers la création de valeur à long terme pour la Société, compte tenu également du fait que certains d'entre eux détiennent déjà des actions et que d'autres détenaient déjà des options sur actions dont la valeur est basée sur celle des actions. Par conséquent, le paiement en actions n'est pas considéré comme nécessaire.
4. Conformément à l'article 7:91 du CSA belge et aux dispositions 7.6 et 7.11 du Code 2020, les actions ne peuvent pas être acquises et les options sur actions ne peuvent pas être exerçables dans les trois ans suivant leur octroi. Les Statuts de la Société autorisent explicitement son Conseil d'Administration à déroger à cette règle en ce qui concerne les plans d'incitation en Actions, les indemnisations, les primes et les émissions à l'intention des employés, administrateurs et prestataires de services de la Société et/ou de ses filiales (occasionnellement). La Société estime que cette disposition favorise une meilleure flexibilité au moment de structurer les primes en actions. Par exemple, il est d'usage que les plans d'incitation en actions prévoient une acquisition en plusieurs versements sur une période bien définie, au lieu d'une acquisition après trois ans seulement. Cela semble plus conforme à la pratique courante.
5. Par dérogation à la disposition 7.9 du Code 2020, aucun seuil minimum d'actions à détenir par l'équipe de direction exécutive n'est fixé. Cette dérogation s'explique par le fait que les intérêts de l'équipe de direction exécutive sont actuellement considérés comme suffisamment orientés vers la création de valeur à long terme pour la Société, compte tenu également du fait que certains d'entre eux détiennent déjà des actions, et certains autres des options sur actions dont la valeur est basée sur la valeur des actions. Par conséquent, le paiement en actions n'est pas considéré comme nécessaire.

15.7. Politique en matière de diversité

La Société n'a pas adopté de politique en matière de diversité. Ceci s'explique par la taille de la Société. Étant donné que la Société évoluera et deviendra plus mature au fil du temps, le Conseil

d'Administration évaluera si et quand il sera jugé nécessaire d'adopter une politique en matière de diversité.

En ce qui concerne la diversité de genre, un quart des membres de l'équipe de direction de la Société sont des femmes, de même que 50 % du total de l'effectif de la Société au 31 décembre 2021.

Au niveau du Conseil d'Administration, un de nos huit membres est actuellement une femme. Au 1er janvier 2026, au moins un tiers des membres du Conseil d'Administration devra être du sexe opposé. Le Conseil d'Administration (et en particulier le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise au sein du Conseil d'Administration) prendra des mesures appropriées pour s'assurer de se conformer en temps voulu à cette exigence.

15.8. Rapport de rémunération

15.8.1. Introduction

Conformément à la politique de rémunération de la Société, les administrateurs non exécutifs perçoivent une rémunération annuelle fixe en espèces pour leur appartenance au Conseil d'Administration, indépendamment du nombre de réunions tenues au cours d'une année donnée. De plus, les administrateurs non exécutifs qui sont membres d'un ou de plusieurs comités du Conseil d'Administration peuvent percevoir une rémunération annuelle fixe pour leur appartenance à ce(s) comité(s).

Les administrateurs non exécutifs ne perçoivent pas de rémunération variable en espèces. Ils sont susceptible de percevoir une rémunération basée sur des Actions sous la forme d'un octroi de warrants.

Enfin, les administrateurs non exécutifs ont droit au remboursement des menues dépenses (y compris les frais de voyage et d'hôtel).

Les administrateurs exécutifs ne perçoivent aucune rémunération pour leur appartenance au Conseil d'Administration. Ils percevront une rémunération en tant que membres de la direction exécutive.

La rémunération du Conseil applicable à l'année 2021 est indiquée dans le tableau ci-dessous.

ADMINISTRATEURS		
Composantes de la rémunération	Résumé succinct des principales dispositions	
Rémunération de base	Président du Conseil d'Administration – Administrateur non exécutif	Rémunération annuelle fixe de 50.000 EUR
	Administrateurs non exécutifs indépendants	Rémunération annuelle fixe de 25.000 EUR
	Autres administrateurs non exécutifs	Rémunération annuelle fixe de 25.000 EUR
	Président du comité d'audit	Rémunération annuelle fixe de 5.000 EUR
	Membres du comité d'audit	Rémunération annuelle fixe de 2.500 EUR
	Membres du comité de rémunération	Rémunération annuelle fixe de 2.500 EUR
	Membres du comité scientifique et technologique	Rémunération annuelle fixe de 2.500 EUR
	Membres du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise	Aucune rémunération
	Membres du comité de pilotage du projet de Cochlear	Rémunération annuelle fixe de 10.000 EUR
	Administrateurs exécutifs	Non rémunérés pour leur mandat d'administrateur exécutif ; rémunérés en tant que membre de la direction exécutive
Avantages sociaux	Administrateurs non exécutifs	Remboursement des menues dépenses (y compris les frais de voyage et d'hôtel)

La rémunération des membres de la direction exécutive se compose de trois éléments principaux : (a) une rémunération de base annuelle fixe, (b) une rémunération variable à court terme (ou prime sur le court terme, « STI ») consistant en une prime en espèces, et (c) une prime sur le long terme (« LTI ») consistant en warrants.

La proportion cible de ces trois éléments est la suivante : 1/3 de rémunération de base fixe, 1/3 de STI et 1/3 de LTI.

Le tableau ci-dessous donne plus de détails sur la rémunération des membres de la direction exécutive.

MEMBRES DE LA DIRECTION EXÉCUTIVE	
Composantes de la rémunération	Résumé succinct des principales dispositions
Rémunération de base	Montant fixe
Avantages sociaux	Voiture de société, ordinateur portable, téléphone, indemnités de représentation
Provisions pour l'âge et les risques	Régime de retraite (contribution fixe) ; assurance maladie
Prime sur le court terme (STI)	Bonus de performance annuel, comme expliqué plus en détail ci-dessous
Prime sur le long terme (LTI)	Participation dans des plans d'options sur actions, comme expliqué plus en détail ci-dessous
Plan incitatif sur le court terme : BONUS DE PERFORMANCE ANNUEL	
Dispositions principales	Description succincte
Cycle de performance	Une année civile
Prime cible	NA
Critères de performance et niveaux de rémunération correspondants	Un ou plusieurs critères de performance (objectifs) individuels ou de la Société sont déterminés. Pour chaque critère de performance, un objectif et un niveau de rémunération correspondant sont déterminés : - Si l'objectif est atteint à 100 % : paiement intégral du niveau de rémunération ciblé - Si l'objectif est atteint à <75 % : en principe, pas de rémunération (mais le Conseil d'Administration peut en décider autrement) - Si l'objectif est atteint à >75 % et <125 % : rémunération entre 75 % et 125 %, basée sur un calcul linéaire - Si l'objectif est atteint à >125 % : le Conseil d'Administration peut décider d'une rémunération à >125 %
Calcul du bonus	Le total du bonus est composé de la somme des niveaux de rémunération relatifs aux différents critères de performance (s'ils sont multiples)
Modalités de paiement	Paiement en espèces ou équivalent (mais pas en warrants de la Société) 100 % du bonus est payé en une fois
Plan incitatif sur le long terme : PLANS D'OPTIONS SUR ACTIONS	
Dispositions principales	Description succincte
Fréquence de l'offre	Pas de fréquence prédéterminée
Cycle de performance	NA
Nombre cible d'options sur actions offertes	NA
Prix d'exercice	Valeur des actions sous-jacentes à la date de l'offre d'options sur actions
Période d'exercice	Cinq ans à dater de l'offre d'options sur actions
Critères de performance et niveaux d'offres correspondants	NA
Calcul du nombre d'options sur actions offertes	NA
Acquisition	Options émises avant 2021 : acquisition en trois tranches : - 1/3 des options sur actions acquis au moment de l'offre - 1/3 des options sur actions acquis au premier anniversaire de l'offre - 1/3 des options sur actions acquis au deuxième anniversaire de l'offre Options émises conformément au plan 2021 : acquisition en quatre tranches : - 1/4 des options sur actions acquis au moment de l'offre - 1/4 des options sur actions acquis au premier anniversaire de l'offre - 1/4 des options sur actions acquis au deuxième anniversaire de l'offre - 1/4 des options sur actions acquis au troisième anniversaire de l'offre

Rétention	NA
-----------	----

Étant donné que la Société n'est cotée que depuis septembre 2020, et que par conséquent l'obligation d'élaborer un rapport de rémunération en vertu de l'article 3:6, §3 du CSA (tel que modifié le 16 mai 2020) n'était pas applicable à la Société auparavant, la Société ne dispose actuellement pas des informations requises pour les exercices financiers antérieurs à 2020. Par conséquent, seule une comparaison avec 2020 est effectuée dans le présent rapport de rémunération. À partir de l'année prochaine, le rapport de rémunération inclura des informations relatives aux années supplémentaires précédant l'année de publication (avec un maximum de cinq ans avant l'année de publication, 2020 étant la première année prise en compte dans la comparaison).

15.8.2. Rémunération totale

Rémunération totale des administrateurs

TABLEAU 1 - RÉMUNÉRATION TOTALE DES ADMINISTRATEURS										
Nom, poste	Rémunération fixe			Rémunération variable		Éléments exceptionnels	Dépenses de retraite	Rémunération totale	Proportion de rémunération variable et fixe	
	Rémunération de base	Jetons de présence	Avantages sociaux	Variable sur un an	Variable sur plusieurs années					
Robert Taub <i>Président non exécutif</i>	52.500,00 (a)	0,00	9.130,54 (e)	0,00	0,00	0,00	0,00	61.630,54	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %
Janke Dittmer <i>Administrateur non exécutif</i>	0,00 (b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Fixe : N/A	Variable : N/A
Jürgen Hambrecht <i>Administrateur non exécutif</i>	30.000,00 (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30.000,00	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %
Kevin Rakin <i>Administrateur non exécutif</i>	30.000,00 (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30.000,00	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %
Donald Deyo <i>Administrateur non exécutif</i>	40.833,33 (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40.833,33	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %
Rita Johnson-Mills <i>Administratrice non exécutive</i>	9.166,67 (c)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.166,67	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %
Pierre Gianello <i>- Employé</i>	86.596,68 (d)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	86.596,68		
<i>- Administrateur non exécutif</i>	27.500,00 (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27.500,00		
Pierre Gianello TOTAL	114.096,68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	114.096,68	Fixe : 100,00 %	Variable : 0,00 %

TABLEAU 1 - RÉMUNÉRATION TOTALE DES ADMINISTRATEURS									
Jan Janssen Administrateur non exécutif	27.500,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27.500,00	Fixe : 100,00 %
	(a)								Variable : 0,00 %
Olivier Taelman (*) Administrateur exécutif, CEO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Remarques :

(*) Olivier Taelman n'est pas rémunéré pour l'exercice de son mandat d'administrateur exécutif en tant que tel ; il est rémunéré en tant que membre du comité exécutif (voir ci-dessous).

(a) Rémunération du Conseil répartie selon le tableau suivant :

Rémunération du Conseil 2021									
	Rémunération fixe annuelle du président non exécutif	Rémunération fixe annuelle de l'administrateur non exécutif indépendant	Rémunération fixe annuelle de l'autre administrateur non exécutif	Rémunération fixe annuelle du président du comité d'audit	Rémunération fixe annuelle du membre du comité d'audit	Rémunération fixe annuelle du membre du comité de rémunération	Rémunération fixe annuelle du membre du comité scientifique et technologique	Rémunération fixe annuelle du membre du comité de pilotage du projet de Cochlear	Total
Robert Taub	50.000,00					2.500,00			52.500,00
Janke Dittmer									0,00
Jürgen Hambrecht		25.000,00			2.500,00	2.500,00			30.000,00
Kevin Rakin		25.000,00		5.000,00					30.000,00
Donald Deyo		25.000,00			2.500,00	1.666,67	2.500,00	9.166,67	40.833,33
Rita Johnson-Mills		8.333,33				833,33			9.166,67
Pierre Gianello			25.000,00				2.500,00		27.500,00
Jan Janssen			25.000,00				2.500,00		27.500,00

(b) Janke Dittmer a renoncé à recevoir des rémunérations du Conseil.

(c) Rémunération pour la période à partir du 27 septembre 2021 ; répartie comme indiqué sous (a) dans le tableau ci-dessus.

(d) Salaire en vertu du contrat de travail conclu entre Pierre Gianello et la Société pour les services de Pierre Gianello en tant que directeur médical de la Société un jour par semaine.

- (e) Les avantages sociaux sont matérialisés par le remboursement des menues dépenses (la plupart du temps les frais de déplacement).

Rémunération totale des membres de la direction exécutive

TABLEAU 2 - RÉMUNÉRATION TOTALE DES MEMBRES DE LA DIRECTION EXÉCUTIVE									
Nom, poste	Rémunération fixe			Rémunération variable		Éléments exceptionnels	Dépenses de retraite	Rémunération totale	Proportion de rémunération variable et fixe
	Rémunération de base	Jetons de présence	Avantages sociaux	Variable sur un an	Variable sur plusieurs années				
Olivier Taelman PDG	412.722,16	NA	17.747,61 (a)	287.381,14 (b)	0,00 (c)	0,00	12.682,00 (d)	730.532,91	Fixe : 60,66% Variable : 39,34%
Fabian Suarez Gonzalez (*) Directeur financier (jusqu'au 31 décembre 2021)	230.000,04	NA	0,00	0,00	0,00	3.709.285,99 (e)	0,00	3.939.286,03	Fixe : 5,84% Variable : 94,16%

Remarques :

- (*) Agissant par l'intermédiaire d'ActuaRisk Consulting SRL.
- (a) Les avantages sociaux sont composés des éléments suivants : voiture de société (8.467,99 €), ordinateur portable et téléphone portable (156 €), indemnités de représentation (4.200 €), assurance maladie (2.904,84 €), prime sectorielle et éco-chèques (517,64 €) et chèques-repas (1.501,14 €).
- (b) La rémunération « variable sur un an » d'Olivier Taelman est composée d'un bonus unique exceptionnel de 150.000 € relatif à l'introduction en bourse sur le Nasdaq en juillet 2021, et (ii) le bonus de performance annuel tel qu'expliqué plus en détail dans le tableau 3 ci-dessous.
- (c) La rémunération « variable sur plusieurs années » correspond à l'« excédent de valeur » tel que calculé dans le tableau 4 ci-dessous.
- (d) Cotisation déterminée pour le régime de retraite.
- (e) En conséquence de l'introduction en bourse sur Euronext Bruxelles en septembre 2020 (qui était une « Sortie » possible aux fins de la rémunération variable exceptionnelle expliquée dans cette note), ActuaRisk Consulting SRL était éligible à une rémunération variable exceptionnelle qui serait due par la Société dès qu'ActuaRisk Consulting SRL aurait créé des factures pour ces rémunérations. ActuaRisk Consulting SRL n'était pas autorisée à facturer la Société avant le 18 mars 2021 (à savoir six mois après l'introduction en bourse sur Euronext Bruxelles) et a émis la facture le 12 juillet 2021.

La rémunération variable exceptionnelle s'est élevée à 3.709.285,99 €, sur la base des principes énoncés dans le tableau suivant :

Valeur de Sortie (€)	Rémunération variable (en % de la valeur de sortie, hors TVA)
< 65.000.000	0 %
≥ 65.000.000 < 300.000.000	0,35 %
≥ 300.000.000	0,50 %

la valeur de sortie étant égale au cours de clôture des actions de la Société au moment où ActuaRisk Consulting SRL facture la Société, multiplié par le nombre d'actions de la Société en circulation à ce moment.

Plus précisément, la valeur de sortie s'est élevée à 741.857.197 €, sur la base (a) de 25.437.859 actions en circulation de la Société à la date de la facture, (b) d'un cours de clôture des actions de la Société sur le Nasdaq à la date de la facture de 34,62 USD, et (c) d'un taux de change USD/€ à la date de la facture de 1,1871, ce qui a donné lieu à une rémunération variable exceptionnelle de 3.709.285,99 €.

Tableau des remarques sur la performance

TABLEAU 3 - PERFORMANCE (RÉMUNÉRATION VARIABLE SUR UN AN)				
	Description des critères de performance et du type de rémunération applicable	Poids relatif des critères de performance		a) Performance mesurée b) Rémunération correspondante (EUR)
Olivier Taelman <i>CEO</i>	Objectifs cliniques	33 %	a)	90 %
			b)	45.290,49
	Objectifs commerciaux	33 %	a)	60 %
			b)	30.193,66
	Objectifs opérationnels	33 %	a)	125 %
			b)	61.897,00
	TOTAL			137.381,15
Fabian Suarez Gonzalez (*) <i>DIRECTEUR FINANCIER</i>	Aucun	N/A	a)	N/A
			b)	N/A
	TOTAL			N/A

Remarques :

(*) Agissant par l'intermédiaire d'ActuaRisk Consulting SRL.

15.8.3. Rémunération fondée sur des actions

TABLEAU 4 - RÉMUNÉRATION EN OPTIONS SUR ACTIONS										
Nom, poste	Principales conditions des plans d'options sur actions						Informations concernant l'exercice financier publié			
							Bilan d'ouverture	Au cours de l'exercice		
	Identification du plan	Date de l'offre	Date d'acquisition de la dernière tranche	Fin de la période de détention	Période d'exercice (du - au)	Prix d'exercice	Nombre d'options sur actions détenues, mais non encore acquises au début de l'exercice (**)	a) Nombre d'options sur actions offertes b) Valeur des actions sous-jacentes à la date de l'offre (**)	a) Nombre d'options sur actions acquises b) Valeur des actions sous-jacentes à la date de l'acquisition c) Valeur au prix d'exercice d) Excédent de valeur à la date d'acquisition (**)	Options sur actions non encore acquises
Robert Taub Président non exécutif	NA									
Janke Dittmer Administrateur non exécutif	NA									
Jürgen Hambrecht Administrateur non exécutif	NA									
Kevin Rakin Administrateur non exécutif	ESOP 2016	03/11/2016	03/11/2018	NA	03/11/2016 03/11/2021	2.585,32	0 a)	0 a)	0	0
Donald Deyo Administrateur non exécutif	ESOP 2016	03/11/2016	03/11/2018	NA	03/11/2016 03/11/2021	2.585,32	0 a)	0 a)	0	0
Pierre Gianello Administrateur non exécutif	ESOP 2016	09/12/2016	09/12/2018	NA	09/12/2016 09/12/2021	2.585,32	0 a)	0 a)	0	0
Rita Johnson-Mills Administrateur non exécutif	NA									
Jan Janssen Administrateur non exécutif	NA									
Olivier Taelman PDG	ESOP 2013	07/04/2020	07/04/2020	NA	07/04/2020 23/12/2024	5.966,59	0 a)	0 a)	0	0
							b)	b)		
							c)	c)		
							d)	d)		
	ESOP 2018	29/07/2019	29/07/2021	NA	29/07/2019 29/07/2024	3.259,91	0 a)	0 a)	0	0
ESOP 2018	07/04/2020	07/04/2022	NA	07/04/2020 07/04/2025	5.966,59	0 a)	0 a)	0	0	
						b)	b)			
						c)	c)			
						d)	d)			
ESOP 2020	07/04/2020	07/04/2022	NA	07/04/2020 07/04/2025	11,94	0 a)	0 a)	0	0	
ESOP 2021	17/09/2021	17/09/2024	NA	17/09/2021 17/09/2026	25,31	0 a)	33.240 a)	8.310	24.930	
						b)	841.304,40 b)	210.326,10		
						c)	210.326,10			
						d)	0,00			
TOTAL							0 a)	33.240 a)	8.310	24.930
							b)	841.304,40 b)	210.326,10	
							c)	210.326,10		
							d)	0,00		
Fabian Suarez Gonzalez (*) DIRECTEUR FINANCIER	ESOP 2016	13/06/2017	13/06/2019	NA	13/06/2017 13/06/2022	2.585,32	0 a)	0 a)	0	0

Remarques :

- (*) Agissant par l'intermédiaire d'ActuaRisk Consulting SRL, mais détenant personnellement les options sur actions.
- (**) Les options sur actions détenues/octroyées/acquises dans le cadre des plans ESOP 2013, ESOP 2016 et ESOP 2018 donnent chacune le droit de recevoir 500 actions ordinaires ; les options sur actions détenues/octroyées/acquises dans le cadre des plans ESOP 2020 et ESOP 2021 donnent chacune le droit de recevoir 1 action ordinaire.

En plus des informations reprises dans le tableau 4 ci-dessus, au cours de l'année 2021 :

- Kevin Rakin a exercé 54 options sur actions ESOP 2016,
- Donald Deyo a exercé 54 options sur actions ESOP 2016,
- Pierre Gianello a exercé 12 options sur actions ESOP 2016,
- Olivier Taelman a exercé 1 option sur actions ESOP 2013 et 199 options sur actions ESOP 2018,
- Aucun des autres administrateurs ou membres de la direction exécutive n'a exercé ses options sur actions, et
- Aucune option sur actions détenue par l'un des administrateurs ou par les membres de la direction exécutive n'a expiré.

La Société n'encourage pas la conclusion de contrats dérivés relatifs aux options sur actions, et ne couvre aucun risque lié aux options sur actions.

Les caractéristiques principales des différents plans d'options sur actions sont en grande partie les mêmes et peuvent se résumer comme suit :

- Forme des options sur actions : forme nominative.
- Transfert d'options sur actions : sauf indication contraire du Conseil d'Administration, les options sur actions ne peuvent pas être vendues, cédées, transférées, nanties ou autrement grevées par leur détenteur.
- Nombre d'actions émises en cas d'utilisation d'une option sur actions :
 - ESOP 2013/ESOP 2016/ESOP 2018 : chaque option sur actions peut être exercée pour 500 nouvelles actions, en tenant compte du fractionnement de l'action à un ratio de 500:1 décidé par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires le 21 février 2020.
 - ESOP 2020/ESOP 2021 : chaque option sur actions peut être exercée pour une nouvelle action.
- Fractionnement de l'action : en cas de fractionnement de l'action, le nombre d'actions émises lors de l'exercice des options sur actions sera adapté en conséquence.
- Durée de validité des options sur actions :
 - dix ans à partir de leur émission.
 - La période d'expiration contractuelle est de cinq ans à partir de l'octroi, et cette période ne dépassera en aucun cas dix ans à dater de l'émission.
- Acquisition des options sur actions :
 - ESOP 2013/ESOP 2016/ESOP 2018/ESOP 2020 : sauf indication contraire du Conseil d'Administration : acquisition en trois tranches : 1/3 (ou 34 % pour ESOP 2013) des options sur actions octroyées est délivré le jour de l'octroi, 1/3 (ou 33 % pour ESOP 2013) est délivré à la date du premier anniversaire de l'accord d'options sur actions concerné, 1/3 (ou 33 % pour ESOP 2013) est délivré à la date du second anniversaire de l'accord d'options sur actions concerné.

- ESOP 2021 : sauf indication contraire du Conseil d'Administration : acquisition en quatre tranches : 1/4 des options sur actions octroyées est délivré le jour de l'octroi, 1/4 est délivré à la date du premier anniversaire de l'octroi, 1/4 est délivré à la date du deuxième anniversaire de l'octroi, 1/4 est délivré à la date du troisième anniversaire de l'octroi.
- Exercice des options sur actions :
 - ESOP 2013 : les options sur actions acquises peuvent être exercées à n'importe quel moment de l'année.
 - ESOP 2016/ESOP 2018/ESOP 2020/ESOP 2021 : les options sur actions acquises peuvent être exercées au cours des périodes d'exercice suivantes : (i) du 1^{er} mars au 30 juin ; et (ii) du 1^{er} septembre au 30 novembre de chaque année au cours de laquelle les options sur actions sont valables et exerçables.
- Conséquences de la rupture de la relation entre le détenteur des options sur actions et la Société : la période d'exercice et/ou la période d'acquisition des options sur actions peut dépendre des circonstances dans lesquelles la relation entre le détenteur et la Société est rompue.
- Droit applicable sur les conditions générales des options sur actions : droit belge.

15.8.4. Indemnité de départ

Pendant l'année 2021, aucune indemnité de départ n'a été due ou payée à un administrateur ou un membre de la direction exécutive.

15.8.5. Recours au droit de récupération

La Société n'a pas le droit de demander la récupération de la rémunération variable et elle n'y a donc pas eu recours en 2021.

15.8.6. Dérogations à la politique de rémunération

Au cours de l'année 2021, aucune dérogation n'a été prévue à la politique de rémunération de la Société en ce qui concerne la rémunération des administrateurs.

En ce qui concerne la rémunération des membres de la direction exécutive, la politique de rémunération prévoit que cette rémunération se compose de trois éléments principaux, à savoir (a) une rémunération de base fixe annuelle, (b) une rémunération variable à court terme (ou prime sur le court terme, « STI ») consistant en une prime en espèces, et (c) une prime sur le long terme (« LTI ») consistant en des warrants. La proportion cible de ces trois éléments est la suivante : 1/3 de rémunération de base fixe, 1/3 de STI et 1/3 de LTI. En d'autres termes, l'enveloppe de rémunération cible comprend une STI cible égale à 100 % de la rémunération de base fixe annuelle ainsi qu'une LTI d'une valeur égale à 100 % de la rémunération de base fixe annuelle.

En ce qui concerne 2021, la STI cible du CEO de la Société, Olivier Taelman, ne s'élevait qu'à 40 % de sa rémunération de base fixe annuelle. Cette STI « ordinaire » était toutefois complétée par une prime exceptionnelle de 150.000 € liée à la réussite de l'IPO sur le Nasdaq en juillet 2021, ce qui porte la STI totale pour 2021 à 70 % de la rémunération de base fixe annuelle de 2021.

Le directeur financier de la Société en 2021, Fabian Suarez Gonzalez (agissant par l'intermédiaire d'ActuaRisk Consulting SRL) n'a reçu aucune STI ou LTI pour 2021. En 2021, il a toutefois reçu une rémunération variable extraordinaire d'un montant de 3.709.285,99 € à la suite de l'IPO de la Société sur Euronext Bruxelles en septembre 2020.

15.8.7. Évolution de la rémunération et des performances de la Société

Comme expliqué dans l'introduction de ce rapport de rémunération, la Société ne dispose actuellement pas des informations relatives aux exercices financiers précédant 2020. Par conséquent, ce rapport de rémunération comprend uniquement les informations liées à 2021 et 2020. À partir de l'année prochaine, le rapport de rémunération inclura chaque année des informations relatives à une année précédente supplémentaire (avec un maximum de cinq ans avant l'année de publication, 2020 étant la première année prise en compte dans la comparaison).

Rémunération annuelle des administrateurs et des membres de la direction exécutive

Rémunération annuelle	2021	2020
Administrateurs non exécutifs		
Rémunération totale (tous les administrateurs non exécutifs collectivement) (*)	331.560,55	383.653,86
Membres de la direction exécutive		
Rémunération fixe (tous les membres de la direction exécutive collectivement)	673.151,81	516.472,57
Rémunération variable (tous les membres de la direction exécutive collectivement)	287.381,14	1.666.010,00
Rémunération totale (tous les membres de la direction exécutive collectivement)	960.532,95	2.182.482,57

(*) La rémunération totale pour 2020 comprend les éléments suivants : rémunération du Conseil (annualisée pour les administrateurs qui avaient uniquement le droit de recevoir une rémunération du Conseil à partir du 21 septembre 2020), frais relatifs au contrat de consultance entre MINV SA et la Société, et le salaire conformément au contrat de travail conclu entre Pierre Gianello et la Société.

La rémunération totale pour 2021 comprend les éléments suivants : rémunération du Conseil (annualisée pour les administrateurs qui avaient uniquement le droit de percevoir une rémunération du Conseil pour une partie de l'année), et le salaire conformément au contrat de travail conclu entre Pierre Gianello et la Société.

(**) Fabian Suarez Gonzalez (agissant par l'intermédiaire d'ActuaRisk Consulting SRL) a reçu une rémunération variable extraordinaire d'un montant de 3.709.285,99 € à la suite de l'IPO de la Société sur Euronext Bruxelles en septembre 2020.

Performances annuelles de la Société

Performances de la Société	2021	2020
Critères de performance financiers (nombre sur le total des critères de performance)	1/6	0/2
Critères de performance non financiers (nombre sur le total des critères de performance)	5/6	2/2
Bénéfice net (perte nette) (consolidé(e)) (KEUR)	(25.301)	(12.245)

Rémunération annuelle moyenne des employés de la Société

Rémunération moyenne des employés en équivalent temps plein	2021	2020
Employés du groupe consolidé	90.798,95	86.550,49

La rémunération moyenne est calculée comme suit :

- Sont exclus du calcul : les administrateurs (y compris le salaire de Pierre Gianello en sa qualité d'employé de la Société, étant donné que ce salaire est inclus dans le « changement annuel de la rémunération des administrateurs et des membres de la direction exécutive ») et les membres de la direction exécutive.
- Sur la base du salaire brut des employés (bonus, pécule de vacances, rémunération en nature, voiture de société, selon le cas) et des montants facturés (HTVA) des membres du personnel qui travaillent par le biais d'une société de gestion.
- Pour les employés/autres membres du personnel qui ne travaillent pas à temps plein, leur salaire/rémunération a été proratisé comme si c'était le cas.
- Pour les employés/autres membres du personnel qui n'ont pas travaillé une année complète, leur salaire/rémunération a été proratisé(e) comme s'ils avaient travaillé pendant toute l'année.

Ratio entre la rémunération la plus élevée et la plus faible

Ratio rémunération la plus élevée/rémunération la plus faible	2021	2020
Rémunération la plus élevée des membres de la direction exécutive (*)	730.532,91	1.913.149,21
Rémunération la plus faible (en équivalent temps plein) des employés	27.644,91	30.586,50
Ratio rémunération la plus élevée/rémunération la plus faible	26,43	62,55

(*) Sans tenir compte de la rémunération variable extraordinaire d'un montant de 3.709.285,99 € perçue par Fabian Suarez Gonzalez (agissant via ActuaRisk Consulting SRL) suite à l'introduction en bourse de la Société sur Euronext Bruxelles en septembre 2020.

15.9. Les principaux actionnaires

Sur la base des notifications de transparence reçues par la Société, la structure de l'actionariat de la Société (y compris tous les actionnaires détenant 3 % ou plus des actions de Nyxoah SA) au 31 décembre 2021 était la suivante :

Actionnaire	Nombre d'actions déclarées dans la notification de transparence la plus récente (1)	% d'actions au moment de la notification de transparence la plus récente (2)	% d'actions (simulation) sur la base du dénominateur au 31 décembre 2021 (3)
Cochlear Investments Pty Ltd (4)	3.947.617	18,43 %	15,32 %
Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding UA + Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding 2 UA (5)	3.153.822	14,72 %	12,24 %
Robert Taub + Robelga SRL (6)	2.817.470	13,15 %	10,93 %
Together Partnership (7)	2.503.500	11,69 %	9,71 %
Jürgen Hambrecht	1.047.029	4,89 %	4,06 %
Deerfield Partners (8)	899.300	3,60 %	3,49 %
Resmed Inc. (7)	794.235	3,71 %	3,08 %
Autres (9)	10.609.386		41,17 %
Total (dénominateur) au 31 décembre 2021	25.772.359		100,00 %

- (1) En raison de transactions qui ne doivent pas être divulguées à Nyxoah, les chiffres mentionnés dans cette colonne peuvent ne pas correspondre au nombre réel d'actions détenues par les actionnaires concernés à la date du présent Rapport annuel.
- (2) Pourcentages basés sur le nombre d'actions et le dénominateur au moment de la notification de transparence.
- (3) Pourcentages basés sur le nombre d'actions au moment de la notification de transparence, mais sur le dénominateur actuel.
- (4) Cochlear Investments Pty Ltd est détenue à 100 % par Cochlear Limited. Cochlear Limited n'est pas contrôlée.
- (5) Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding UA et Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding 2 UA détiennent les actions de Nyxoah. Gilde Healthcare III Management BV est la société de management de ces deux entités et elle peut, en l'absence d'instructions spécifiques, exercer les droits de vote de manière discrétionnaire. Gilde Healthcare III Management BV est contrôlée par Gilde Healthcare Holding BV. Gilde Healthcare Holding BV n'est pas contrôlée.
- (6) Robelga SRL est détenue à 100 % par BMI Estate (une société simple sans personnalité juridique). Robert Taub a 100 % de l'usufruit et les enfants de Robert Taub ont 100 % de la nue-propriété de BMI estate.
- (7) Non contrôlée.
- (8) Deerfield Partners, L.P. est contrôlée par (i) Deerfield Mgmt L.P., qui est contrôlée par J.E. Flynn Capital, LLC et (ii) Deerfield Management Company, L.P., qui est contrôlée par Flynn Management LLC. Flynn Management LLC et J.E. Flynn Capital, LLC sont toutes deux contrôlées par James E. Flynn.
- (9) Actionnaires existants dont la participation n'excède pas 3 %.

15.10.Capital social et actions

15.10.1. Nombre, forme et transmissibilité des actions

Sur les 25.772.359 actions de Nyxoah SA en circulation à la fin de 2021, 13.365.686 étaient des actions nominatives et 12.406.673 étaient des actions dématérialisées. Toutes les actions sont entièrement libérées et sont de la même catégorie (actions ordinaires).

Les statuts de la Société ne contiennent aucune restriction sur le transfert des actions.

La Société n'a pas connaissance de conventions d'actionnaires pouvant donner lieu à des restrictions sur le transfert d'actions.

15.10.2. Droits attachés aux actions

Chaque action (i) donne droit à son détenteur à une voix aux assemblées des actionnaires de Nyxoah SA, (ii) a les mêmes droits et obligations, (iii) partage également les bénéfices de Nyxoah SA, et (iv) donne à son détenteur un droit de souscription préférentiel à des nouvelles actions, des obligations convertibles ou des warrants proportionnellement à la part du capital représentée par les actions déjà détenues. Le droit de souscription préférentiel peut être limité ou supprimé par une résolution approuvée par l'assemblée des actionnaires, ou par le Conseil d'Administration sous réserve d'une autorisation de l'assemblée des actionnaires, conformément aux dispositions du CSA belge et aux statuts de la Société.

Les statuts de la Société ne contiennent aucune restriction sur les droits de vote.

La Société n'a pas connaissance de conventions d'actionnaires pouvant donner lieu à des restrictions sur l'exercice de droits de vote.

Il n'y a pas de détenteurs de titres ayant des droits de contrôle spéciaux dans la Société, ni de mécanismes de contrôle dans le cas d'un système d'actionnariat salarié.

15.10.3. Procédure de modification du capital

En principe, les modifications du capital sont décidées par les actionnaires. L'assemblée générale des actionnaires peut à tout moment décider d'augmenter ou de réduire le capital de la Société. Une telle résolution requiert la présence ou la représentation d'au moins 50 % du capital de la Société et une majorité d'au moins 75 % des votes émis (les abstentions n'étant pas incluses dans le numérateur ni dans le dénominateur). Dans le cas où le quorum requis n'est pas présent ou représenté lors de la première assemblée, une deuxième assemblée doit être convoquée au moyen d'une nouvelle convocation. La deuxième assemblée générale des actionnaires peut valablement délibérer et décider, quel que soit le nombre d'actions présentes ou représentées, mais une résolution requiert toujours une majorité d'au moins 75 % des votes émis.

Sous réserve des mêmes exigences de quorum et de majorité, l'assemblée générale des actionnaires peut autoriser le Conseil d'Administration, dans certaines limites, à augmenter le capital de la Société sans autre approbation des actionnaires. Il s'agit du capital autorisé (voir ci-dessous). Cette autorisation doit être limitée dans le temps (c'est-à-dire qu'elle ne peut être accordée que pour une période renouvelable de cinq ans maximum) et dans sa portée (c'est-à-dire que le capital autorisé ne peut pas dépasser le montant du capital au moment de l'autorisation).

15.10.4. Le capital autorisé de la société

Le 7 septembre 2020, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a autorisé le Conseil d'Administration à augmenter le capital de la Société dans le cadre du capital autorisé avec un maximum de 100 % de son montant à la clôture de l'IPO (c'est-à-dire 3.680.297,39 EUR). L'assemblée générale des actionnaires de la Société a décidé que le Conseil d'Administration, dans l'exercice de ses pouvoirs dans le cadre du capital autorisé, sera autorisé à restreindre ou à supprimer les droits préférentiels de souscription statutaires des actionnaires (au sens de l'article 7:188 et suivants du CSA belge). Cette autorisation comprend la restriction ou la suppression des droits de souscription préférentiels au profit d'une ou de plusieurs personnes spécifiques (qu'elles soient ou non employées de la Société ou de ses filiales) et l'autorisation d'augmenter le capital de la Société après que la FSMA a notifié que la Société fait l'objet d'une offre publique d'acquisition.

L'autorisation est valable jusqu'au 10 novembre 2025 (c'est-à-dire pour une durée de cinq ans à compter de la date de sa publication aux Annexes du Moniteur belge le 10 novembre 2020).

En 2021, la Société a fait usage du capital autorisé lors de l'émission des Warrants ESOP 2021 le 8 septembre 2021.

15.10.5. Achat et vente d'actions propres

La Société peut acquérir, nantir et aliéner ses propres actions, parts bénéficiaires ou certificats associés aux conditions prévues par les articles 7:215 et suivants du CSA belge. Ces conditions incluent une résolution spéciale préalable des actionnaires approuvée par au moins 75 % des votes émis lors d'une assemblée générale des actionnaires (les abstentions n'étant incluses ni dans le numérateur ni dans le dénominateur), à laquelle au moins 50 % du capital social et au moins 50 % des parts bénéficiaires, le cas échéant, sont présents ou représentés. Les actions ne peuvent en outre être acquises qu'avec des fonds qui seraient autrement disponibles pour être distribués sous forme de dividende aux actionnaires et la transaction doit porter sur des actions entièrement libérées ou des certificats associés. Enfin, une offre d'achat d'actions doit être faite sous la forme d'une offre adressée à tous les actionnaires aux mêmes conditions. La société peut également acquérir les actions peuvent également sans offre à tous les actionnaires aux mêmes conditions, pour autant que cette acquisition des actions s'effectue dans le carnet d'ordres central du marché réglementé d'Euronext Bruxelles ou, si la transaction n'est pas réalisée par le biais du carnet d'ordres central, pour autant que le prix offert pour les Actions soit inférieur ou égal au prix d'offre indépendant le plus élevé dans le carnet d'ordres central du marché réglementé d'Euronext Bruxelles à ce moment.

De manière générale, l'assemblée générale des actionnaires ou les Statuts déterminent le nombre d'actions, de parts bénéficiaires ou de certificats qui peuvent être acquis, la durée d'une telle autorisation qui ne peut excéder cinq ans à compter de la publication de la résolution proposée ainsi que les prix minimum et maximum que le Conseil d'Administration peut payer pour les actions.

L'approbation préalable des actionnaires n'est pas requise si la Société achète les actions pour les offrir au personnel de la Société, auquel cas les actions doivent être transférées dans un délai de 12 mois à compter de leur acquisition.

Le Conseil d'Administration peut également être expressément autorisé à céder les actions propres de la Société à une ou plusieurs personnes déterminées autres que des employés de la Société ou de ses filiales, conformément aux dispositions du CSA belge.

Les autorisations visées ci-dessus (le cas échéant) s'étendent à l'acquisition et à l'aliénation d'actions de la Société par une ou plusieurs de ses filiales directes, au sens des dispositions légales relatives à l'acquisition d'actions de leur société mère par des filiales.

L'assemblée générale des actionnaires de la Société n'a pas accordé une telle autorisation au Conseil d'Administration.

À la date du présent Rapport annuel, la Société ne détient aucune Action propre.

15.10.6. *Dispositions anti-acquisition*

Les offres publiques d'acquisition sur des actions et autres titres donnant accès aux droits de vote (comme les droits de souscription ou les obligations convertibles, le cas échéant) sont soumises à la surveillance de la FSMA. Toute offre publique d'acquisition doit être étendue à tous les titres avec droit de vote de la Société, ainsi qu'à tous les autres titres donnant accès aux droits de vote. Avant de faire une offre, un acquéreur doit publier un prospectus approuvé par la FSMA avant sa publication.

La loi belge du 1er avril 2007 relative aux offres publiques d'acquisition, telle que modifiée (la « loi belge sur les OPA »), prévoit qu'une offre obligatoire doit être lancée si une personne, à la suite de sa propre acquisition ou de l'acquisition par des personnes agissant de concert avec elle, ou par des personnes agissant pour leur compte, détient directement ou indirectement plus de 30 % des titres conférant le droit de vote dans une société ayant son siège en Belgique, et dont au moins une partie des titres conférant le droit de vote sont négociés sur un marché réglementé ou sur un système multilatéral de négociation désigné par l'Arrêté royal belge du 27 avril 2007 relatif aux offres publiques d'acquisition (l'« arrêté royal belge sur les OPA »). Le simple fait de dépasser le seuil stipulé par l'acquisition d'actions donnera lieu à une offre obligatoire, indépendamment du fait que le prix payé dans la transaction concernée dépasse ou non le prix actuel du marché. L'obligation de lancer une offre obligatoire ne s'applique pas dans certains cas prévus par l'Arrêté Royal belge sur les OPA, comme (i) en cas d'acquisition, s'il peut être démontré qu'un tiers exerce un contrôle sur la Société ou que cette partie détient une participation plus importante que la personne détenant 30 % des titres avec droit de vote ou (ii) en cas d'augmentation de capital avec droit de souscription préférentiel décidée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société.

Il existe plusieurs dispositions du droit belge des sociétés, et certaines autres dispositions du droit belge, telles que l'obligation de divulguer les participations importantes et le contrôle des fusions, qui peuvent s'appliquer à la Société et peuvent créer des obstacles à une offre publique d'acquisition non sollicitée, une fusion, un changement de direction ou tout autre changement de contrôle. Ces dispositions pourraient décourager d'éventuelles tentatives d'acquisition, que d'autres actionnaires pourraient considérer comme allant dans leur meilleur intérêt, et affecter de manière négative le cours boursier des actions. Elles pourraient également avoir pour effet de priver les actionnaires de la possibilité de vendre leurs actions à prime.

En outre, conformément au droit belge des sociétés, le conseil d'administration des sociétés belges peut, dans certaines circonstances et sous réserve de l'autorisation préalable des actionnaires, dissuader ou faire échouer les offres publiques d'acquisition en procédant à des émissions dilutives de titres de participation (en vertu du « capital autorisé ») ou à des rachats d'actions (c'est-à-dire l'achat de ses propres actions). En principe, l'autorisation du Conseil d'Administration d'augmenter le capital de la Société par des apports en nature ou en espèces, avec annulation ou limitation du droit de souscription préférentiel des actionnaires existants, est suspendue à compter de la notification à la Société par la FSMA d'une offre publique d'acquisition sur les titres de la Société. Cependant, sous certaines conditions, l'assemblée générale des actionnaires peut autoriser expressément le Conseil

d'Administration à augmenter le capital de la Société dans de telles situations en émettant des actions pour un montant n'excédant pas 10 % des Actions existantes au moment de cette offre publique d'acquisition.

Le 7 septembre 2020, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a expressément autorisé le Conseil d'Administration à augmenter le capital de la Société après avoir été informée par la FSMA que la Société faisait l'objet d'une offre publique d'acquisition.

Les Statuts ne prévoient aucun autre mécanisme de protection spécifique contre les offres publiques d'acquisition.

La Société n'a pas conclu d'accord avec ses administrateurs ou ses employés prévoyant des indemnités lorsque, à la suite d'une offre publique d'acquisition, les administrateurs démissionnent ou doivent démissionner sans raison valable ou que les employés doivent quitter la Société.

15.10.7. Contrats importants contenant des clauses de changement de contrôle

Le 30 juin 2016, la Société a conclu avec Novallia SA un contrat de prêt d'un montant de 500.000 EUR pour une durée de huit ans. Cette convention contient une clause de changement de contrôle selon laquelle Novallia SA peut résilier la convention de crédit et réclamer le remboursement de l'intégralité de l'encours en cas de changement dans la structure de l'actionariat.

15.10.8. Procédure de modification des statuts de la société

Toute modification des statuts de la Société (autre qu'une modification de l'objet) requiert la présence ou la représentation d'au moins 50 % du capital de la Société et une majorité d'au moins 75 % des votes émis (les abstentions n'étant pas incluses dans le numérateur ni dans le dénominateur). Une modification de l'objet de la Société nécessite l'approbation d'au moins 80 % des votes émis lors d'une assemblée générale des actionnaires (les abstentions n'étant incluses ni dans le numérateur ni dans le dénominateur), qui ne peut valablement adopter une telle résolution que si au moins 50 % du capital social de la Société et au moins 50 % des parts bénéficiaires, le cas échéant, sont présents ou représentés. Dans le cas où le quorum requis n'est pas présent ou représenté lors de la première assemblée, une deuxième assemblée doit être convoquée au moyen d'une nouvelle convocation. La deuxième assemblée générale des actionnaires peut valablement délibérer et décider, quel que soit le nombre d'Actions présentes ou représentées. Les exigences particulières en matière de majorité restent toutefois applicables.

16. Filiales et succursales

La société a plusieurs filiales :

<u>Nom de l'entité</u>	<u>Pays</u>	<u>Domaine d'activité</u>	<u>Participation</u>
Nyxoah Ltd	Israël	Centre R&D	100%
Nyxoah Pty Ltd	Australie	Centre d'étude clinique	100%
Nyxoah Inc	Etats Unis	Centre d'étude clinique	100%

La société n'a pas de succursales.

17. Recherche et développement

La société a beaucoup investi en recherche & développement. Les dépenses totales en R&D depuis la création de la Société ont atteint un montant approximatif de 63 millions d'euros.

18.Événements et circonstances susceptibles d'avoir un impact significatif sur le développement futur de la société

La Société n'a pas identifié d'événement ou de circonstance susceptible d'avoir un impact important sur son développement futur en plus des risques décrits à la section 6 (« Principaux risques et incertitudes »).

Mont-Saint-Guibert, le 24 mars 2022.

Pour le conseil d'administration.

Robert Taub, Chairman

Olivier Taelman, CEO