



Rapport de gestion du conseil d'administration à l'assemblée générale de Nyxoah SA sur les comptes annuels statutaires arrêtés au 31 décembre 2023

Chers actionnaires,

Nous avons le plaisir de vous présenter notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2023 et de vous soumettre pour approbation les comptes annuels statutaires arrêtés au 31 décembre 2023.

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'à l'heure actuelle, près de 23,8 millions de personnes sont affectées par un SAOS modéré à sévère sur nos premiers marchés cibles en Europe. Selon la littérature scientifique publiée, nous considérons qu'environ 2,6 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, nous estimons que près de 35 % des patients des pays européens 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 serait donc d'au moins 515.000 patients, 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. 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 avons également présenté des données portant sur une période de 12 mois pour les 34 premiers patients DREAM ayant fait l'objet d'un contrôle à 12 mois, sous la forme d'un exposé de données à l'occasion de l'événement

SLEEP 2023, une réunion conjointe de l'American Academy of Sleep Medicine (Académie américaine de la médecine du sommeil) et de la Sleep Research Society (Société de Recherche sur le sommeil). Ces données témoignent d'un taux de réponse IAH de 65 %, d'un taux de réponse IDO de 76 % et de valeurs de sécurité conformes aux attentes. Ces données sont préliminaires et ne sont pas concluantes quant au succès final de l'étude DREAM. Le 19 mars 2024, nous avons publié un communiqué de presse annonçant que l'étude DREAM avait atteint ses critères d'évaluation principaux. De plus amples informations sont disponibles dans le communiqué de presse. Nous prévoyons de demander l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en vue d'une disponibilité sur le marché américain fin 2024.

En juillet 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé une IDE nous permettant de lancer un essai clinique, appelé ACCESS, pour évaluer l'utilisation du système Genio pour le traitement de patients adultes souffrant de SAOS modéré à sévère accompagné de CCC qui n'ont pas toléré ou refusé une thérapie PAP ou pour lesquels cette dernière s'est soldée par un échec. Dans le cadre de l'essai ACCESS, nous prévoyons d'implanter jusqu'à 106 sujets avec des critères d'efficacité co-primaires de taux de réponse IAH, par critère Sher, et de taux de réponse IDO, tous deux évalués douze mois après l'implantation. Les premiers sujets recrutés ont été implantés.

Nous ciblons initialement des marchés d'Europe 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 (HGNS) tandis qu'en Suisse, l'Office fédéral de la statistique (OFS) nous a 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 avons également lancé la commercialisation en Finlande en 2022. En Autriche, nous avons obtenu nos premiers revenus en 2023. 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 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. 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. Le système Genio 2.1. reprend en outre de telles améliorations et est conçu pour accroître le confort des patients ainsi que l'observance grâce à une nouvelle application smartphone et à une puce d'activation externe perfectionnée. Le système Genio 2.1. offre aux patients la possibilité de transmettre un retour d'informations quotidien sur l'utilisation de la thérapie et de bénéficier de l'autonomie nécessaire pour ajuster l'amplitude de la stimulation dans le cadre de limites prédéfinies. Les médecins peuvent également régler mieux encore l'amplitude de stimulation afin de déterminer le niveau optimal de confort pour les patients sans compromettre 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 scans 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. En septembre 2021, nous avons obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis le déblocage de la désignation du 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. De plus, en juin 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé l'utilisation de la génération suivante du système Genio 2.1. dans le cadre de l'essai DREAM. En juin 2023, nous avons présenté des données portant sur une période de 12 mois pour les 34 premiers patients DREAM ayant fait l'objet d'un contrôle à 12 mois, sous la forme d'un exposé de données à l'occasion de l'événement SLEEP 2023, une réunion conjointe de l'American Academy of Sleep Medicine (Académie américaine de la médecine du sommeil) et de la Sleep Research Society (Société de Recherche sur le sommeil). Ces données témoignent d'un taux de réponse IAH de 65 %, d'un taux de réponse IDO de 76 % et de valeurs de sécurité conformes aux attentes. Ces données sont préliminaires et ne sont pas concluantes quant au succès final de l'étude DREAM. En outre, nous avons annoncé en juillet 2022 que la FDA avait approuvé une IDE nous permettant de lancer un essai clinique, appelé ACCESS, pour évaluer l'utilisation du système Genio pour le traitement de patients adultes souffrant de

SAOS modéré à sévère accompagné de CCC qui n'ont pas toléré ou refusé une thérapie PAP ou pour lesquels cette dernière s'est soldée par un échec.

- **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. Nous avons préalablement 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 2023, nous avons 199 demandes de brevet accordées ou en attente (dont 54 brevets américains octroyés ou autorisés) et 40 demandes de brevet en attente, dont 10 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 par le biais d'une demande d'agrément préalable (PMA). L'étude DREAM est un essai prospectif et ouvert travaillant avec plusieurs centres. Il est prévu dans ce cadre de recruter 115 patients dans près de 20 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. En juin 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé l'utilisation de la génération suivante du système Genio 2.1. dans le cadre de l'essai DREAM. Le 19 mars 2024, nous avons publié un communiqué de presse annonçant que l'essai DREAM avait atteint ses critères d'évaluation principaux. De plus amples informations sont disponibles dans le communiqué de presse. Nous prévoyons de demander l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en vue d'une disponibilité sur le marché américain fin 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. De plus, en juin 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé l'utilisation de la génération suivante du système Genio 2.1. dans le cadre de l'essai DREAM. En juillet 2022, nous avons obtenu le marquage CE pour le système Genio 2.1. 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 pour lesquels nous avons clairement identifié une stratégie d'exécution ou une procédure de remboursement. 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 $35\text{kg}/\text{m}^2$. 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.

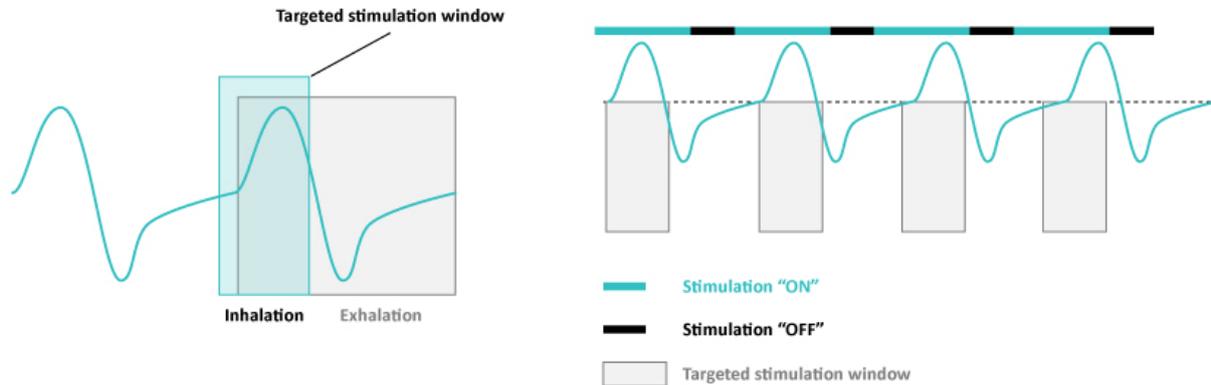
Activation et optimisation de la thérapie

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, en 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 % ($SaO_2 < 90\%$). 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 $23,7 \pm 12,2$ à $12,9 \pm 10,1$, 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

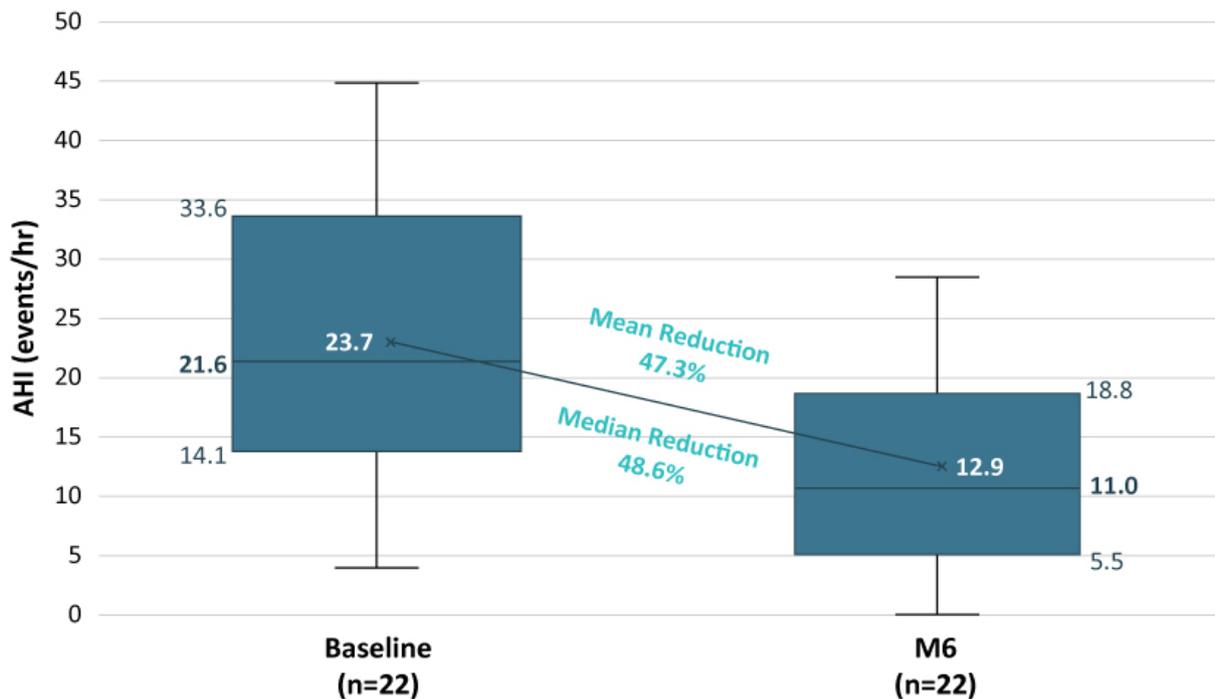
Quatre effets secondaires graves liés à la procédure d'implantation (et non pas au dispositif) ont été rapportés pendant la période de 6 mois suivant l'implantation chez 3 patients sur 27 ayant reçu l'implant. Parmi eux, deux participants, du même hôpital, ont été atteints d'infections locales du champ 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 $23,7 \pm 12,2$ à $12,9 \pm 10,1$, 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 ± (12,2)	12,9 ± (10,1)	10,8 ± (14,6 à 7,0)	<0,0001
IDO, épisodes/heure	19,1 ± (11,2)	9,8 ± (6,9)	9,3 ± (13,1 à 5,5)	<0,0001
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. En outre, la réduction moyenne d'IAH4 a dépassé 70 % chez les répondants des cohortes de patients atteints de CCC et non atteints de 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 évaluer 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'étude 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. En juin 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé l'utilisation du système Genio 2.1. dans le cadre de l'essai DREAM. 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 a recruté 115 patients qui ont tous été implantés à la date du présent rapport annuel, avec des critères d'évaluation principaux à 12 mois de sécurité et d'efficacité. Nous avons identifié 20 centres pour cette étude, dont 15 aux États-Unis. Quinze d'entre eux ont été actifs et ont recruté des patients depuis décembre 2023.

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 % inférieure 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 avons présenté des données portant sur une période de 12 mois pour les 34 premiers patients DREAM ayant fait l'objet d'un contrôle à 12 mois, sous la forme d'un exposé de données à l'occasion de l'événement SLEEP 2023, une réunion conjointe de l'American Academy of Sleep Medicine (Académie américaine de la médecine du sommeil) et de la Sleep Research Society (Société de Recherche sur le sommeil). Ces données témoignent d'un taux de réponse IAH de 65 %, d'un taux de réponse IDO de 76 % et de valeurs de sécurité conformes aux attentes. Ces données sont préliminaires et ne sont pas concluantes quant au succès final de l'étude DREAM.

Le 19 mars 2024, nous avons publié un communiqué de presse annonçant que l'étude DREAM de la Société avait atteint ses critères d'évaluation principaux. De plus amples informations sont disponibles dans le communiqué de presse.

5.5. L'étude ACCESS

En juillet 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé une IDE nous permettant de lancer une étude clinique, appelé ACCESS, pour évaluer l'utilisation du système Genio pour le traitement de patients adultes souffrant de SAOS modéré à sévère accompagné de CCC qui n'ont pas toléré ou refusé une thérapie PAP ou pour lesquels cette dernière s'est soldée par un échec. Dans le cadre de l'étude ACCESS, nous prévoyons d'implanter jusqu'à 106 sujets avec des critères d'efficacité co-primaires de taux de réponse IAH, par critère Sher, et de taux de réponse IDO, tous deux évalués douze mois après l'implantation. Les premiers sujets recrutés ont été implantés et nous prévoyons de terminer l'implantation fin 2024.

6. Vente et marketing

Nous avons agrandi notre équipe commerciale qui compte maintenant plus de 15 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 pour lesquels nous avons clairement identifié une stratégie d'exécution ou une procédure de remboursement. 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. Nous avons entrepris de commercialiser des produits en Suisse et avons par ailleurs engrangé les premiers revenus en Espagne en 2021. Nous avons également lancé la commercialisation en Finlande en 2022 et en Autriche en 2023.

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 promouvront 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. En outre, en juin 2022, nous avons annoncé que la FDA avait approuvé l'utilisation de la génération suivante du système Genio 2.1. qui a été conçu pour améliorer le confort des patients de même que leur observance du traitement grâce à une nouvelle application smartphone et à une puce d'activation externe perfectionnée qui sont utilisées dans le cadre de l'essai DREAM. En juillet 2022, nous avons obtenu le marquage CE pour le système Genio 2.1.

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 contre 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 Meko, Medistri SA, Resonetics, VSI Parylene, Reinhardt Microtech GmbH (Cicor), Abatec (anciennement Lust Hybrid) Specialty Coating Systems (SCS), VSI Parylene, Resonetics, Medistri SAMeko, et S&D Tech SRL. Les matières premières qu'utilisent nos 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 nos équipes de fabrication dans les salles blanches de notre site à Tel-Aviv, en Israël et à Milmort, en Belgique. La capacité de nos sites de Tel-Aviv et de Milmort devrait couvrir la demande attendue pour 2024 tant pour les produits cliniques que commerciaux européens. Nous travaillons avec un fabricant américain tiers pour couvrir la demande commerciale attendue à l'avenir aux États-Unis.

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. Événements importants survenus après la date de clôture du bilan

Le 6 mars 2024, la Société a émis 8.650 actions dans le cadre d'un exercice de 2.400 Warrants ESOP 2020 et de 6.250 Warrants ESOP 2021. À la date du présent rapport annuel, le capital de la Société s'établit par conséquent à 4.927.355,12 €, représenté par 28.682.635 actions.

Le 19 mars 2024, nous avons publié un communiqué de presse annonçant que l'étude DREAM avait atteint ses critères d'évaluation principaux. De plus amples informations sont disponibles dans le communiqué de presse.

10. Analyse des chiffres et résultats annuels

10.1. Actif

La situation de l'actif de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2023, incluant une comparaison quant à l'exercice précédent, se présente comme suit :

	31 décembre		Variation	Variation (%)
	2023	2022		
Actif				
Frais d'établissement	6,374,645	8,896,154	-2,521,509	-28%
Actifs immobilisés				0
Immobilisations incorporelles	45,388,058	37,729,099	7,658,959	20%
Immobilisations corporelles	3,583,499	1,655,932	1,927,567	116%
Immobilisations financières	51,891	22,891	29,000	127%
	49,023,448	39,407,922	9,615,526	24%
Créances à plus d'un an	1,107,072.04	0.00	1,107,072.04	N/A
Actifs circulants				
Stock et commandes en cours d'exécution	3,315,190	881,981	2,433,209	276%
Créances à un an au plus	4,305,830	2,539,183	1,766,647	70%
	7,621,020	3,421,164	4,199,856	123%
Valeurs disponibles	53,000,818	89,218,301	-36,217,483	-41%
Compte de régularisation	1,267,428	1,258,889	8,539	1%
Total de l'actif	118,394,431	142,202,429	-23,807,999	-17%

10.1.1. Frais d'établissement

La variation de l'année s'explique par les amortissements enregistrés (KEUR 2.861) et compensée par les opérations d'augmentation de capital (ATM) pour un montant de KEUR 340.

10.1.2. 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 2023, les frais de développement, relatif aux projets cliniques et de R&D, ont été activés pour un montant supplémentaire de KEUR 7.659. L'amortissement des frais de développement, en 2023, atteint un montant de KEUR 736. 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 des investissements significatifs (KEUR 2.054) réalisés dans le but de développer la ligne de production aux Etats-Unis. D'autre part, l'achat d'équipements de laboratoire ont été acquis dans le but de soutenir la production locale et les projets en phase de développement.

10.1.3. Créances à plus d'un an

Les augmentations des créances à plus d'un an s'explique par l'acceptation, de la part des autorités belges, du crédit d'impôts sur les frais de R&D ayant été soumis par Nyxoah sur les années 2022 & 2023. A titre d'information, ce crédit est remboursable dans 5 ans, à compter de l'année de soumission de la déclaration fiscale.

10.1.4. Actifs circulants

Nyxoah continue de soutenir la croissance de ses activités commerciales en Europe (Principalement Allemagne & Suisse). 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 3.315. D'autre part, les actifs circulants augmentent comparativement à 2022, suite aux multiples ventes réalisées en décembre 2023. Les créances commerciales s'élèvent à KEUR 2.774 en 2023 (KEUR 1.462 en 2022).

10.1.5. Valeurs disponibles

Les valeurs disponibles de l'entreprise sont de l'ordre de KEUR 53.000 à la date de clôture des comptes statutaires. La diminution des valeurs disponibles de KEUR 36.218, comparativement à la période précédente, s'explique par les coûts directs et indirects relatifs aux études cliniques conduites, les coûts de productions, les investissements en actifs immobilisés, les frais engendrés sur les projets de R&D et les coûts accumulés sur l'implémentation de l'ERP.

10.2. Passif

La situation du passif de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2023, incluant une comparaison avec l'exercice précédent, se présente comme suit :

	As of 31 December			
	2023	2022	Variation	Variation (%)
Capitaux propres et passif			0	
Capitaux propres	108,601,388	134,695,010	-26,093,622	-19%
Provisions et impôts différés	185,252	59,017	126,235	214%
Dettes à plus d'un an	642,624	923,472	-280,848	-30%
Dettes à un an au plus	0	0	0	0
Dettes à plus d'un an échéant dans l'année	301,681	343,348	-41,667	-12%
Dettes commerciales	3,850,619	4,039,149	-188,530	-5%
Dettes fiscales, sociales et salariales	1,848,616	1,528,161	320,455	21%
Autres dettes	2,649,233	342,460	2,306,774	674%
	8,650,150	6,253,117	2,397,032	38%
Compte de régularisation	315,017	271,813	43,204	16%
Total du passif	118,394,431	142,202,429	-23,807,999	-17%

10.2.1. Capitaux propres

La diminution des capitaux propres est expliquée majoritairement par la perte de l'année de KEUR 44.771. Cette diminution est compensée par les augmentations de capital successives réalisées lors du premier trimestre 2023.

10.2.2. Provisions et impôts différés

La variation de l'année est expliquée par l'augmentation des provisions pour garantie calculée sur le nombre de produits Genio vendus en 2023.

10.2.3. 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 281 représente majoritairement la partie de la dette transférée dans les passifs à court terme, exigible en 2024. 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	480,000.00	0	0
6839	2,160,000.00	2,160,000.00	621,903.00	474,105.19	80,617.04	67,181.00
6840	2,400,000.00	2,400,000.00	720,000.00	360,000.00	210,000.00	150,000.00
7388	1,466,701.00	1,466,701.00	440,008.00	66,001.50	352,007.00	22,000.00
Total	7,626,701.00	7,626,701.00	2,261,911.00	1,380,106.69	642,624.04	239,181.00

10.2.4. 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 2023 sont en légère diminution suite aux factures reçues et des provisions établies lors du mois de Décembre.

Les dettes vis-à-vis des entreprises liées sont quant à elles en augmentation suite, entre autre, au développement de l'étude clinique DREAM avec l'entité aux USA.

Les dettes salariales, fiscales et sociales sont en augmentation en raison de la provision pour le double pécule de vacances ainsi que les bonus. Ceci est en ligne avec l'augmentation significative du nombre d'ETP en 2023 (37 moyenne ETP contre 28,1).

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.

10.3. Compte de résultats

La situation du compte de résultats de Nyxoah en date de clôture au 31.12.2023, incluant une comparaison quant à l'exercice précédent, se présente comme suit :

	2023	2022	Variation	Variation (%)
Compte de résultats				
Ventes et prestations				
Chiffre d'affaires	4,378,149	3,095,389	1,282,759	41%
En-cours de fabrication, produits finis et commandes en cours d'exécution: augmentation (réduction)	3,737,884	535,983	3,201,901	597%
Autres produits d'exploitation	460,960	415,551	45,409	11%
Production immobilisée	8,437,145	15,402,040	-6,964,896	-45%
	17,014,137	19,448,964	-2,434,826	-13%

	2023	2022	Variation	Variation (%)
Coûts des ventes et des prestations				
Approvisionnements et marchandises	-1,992,411	-1,149,517	-842,893	73%
En-cours de fabrication, produits finis et commandes en cours d'exécution: augmentation (réduction)	0	0	N/A	N/A
Coûts de recherches et de développements	-22,307,845	-23,816,750	1,508,905	-6%
- Services et biens divers	-21,377,399	-22,944,777	1,567,378	-7%
- Rémunérations, charges sociales et pensions	-930,446	-871,973	-58,473	7%
Frais généraux et administratifs	-31,599,188	-22,840,923	-8,758,264	38%
- Services et biens divers	-25,436,434	-18,595,143	-6,841,291	37%
- Rémunérations, charges sociales et pensions	-6,162,754	-4,245,781	-1,916,973	45%
Amortissements et réductions de valeur sur frais d'établissement, sur immobilisations incorporelles et corporelles	-7,459,738	-3,859,388	-3,600,351	93%
Provisions pour risques et charges : dotations (utilisations et reprises)	-126,235	-47,371	-78,864	166%
Autres charges d'exploitation	-126,005	-285,136	159,131	-56%
Charges d'exploitation non récurrentes	0	0	0	N/A
Perte d'exploitation	-46,597,283	-32,550,121	-14,047,162	43%
		0	0	0
Produits financiers	4,077,994	7,086,262	-3,008,268	-42%
Charges financières	-3,343,857	-4,146,339	802,482	-19%
Impôts sur le résultat	1,092,326	-15,621	1,107,857	-7092%
Perte de l'exercice	-44,770,819	-29,625,819	-15,145,000	51%

10.3.1. Revenus

La société poursuit sa croissance essentiellement en Allemagne, générant des revenus à hauteur de KEUR 4.378 en 2023 (KEUR 3.095 en 2022). La partie restante des ventes a été générée en Espagne et en Suisse.

Les autres produits d'exploitation sont stables comparativement à 2022 et sont composés principalement par l'exonération du précompte professionnel pour les employés travaillant dans le domaine clinique.

La diminution des frais capitalisés en 2023 est, quant à elle, expliquée par l'achèvement progressif des études cliniques menées principalement sur le continent Américain dont le but est d'obtenir l'approbation FDA.

10.3.2. Frais de fonctionnement

Les coûts d'exploitations affichent une augmentation significative par rapport à 2022. Cela s'explique par plusieurs facteurs :

- Les coûts de production ont augmenté en raison de la production des dispositifs vendus en 2023.
- Les coûts de recherche et développement ont diminué en raison de la diminution des activités cliniques conduites principalement par Nyxoah INC. Notons que ces coûts sont imputés à Nyxoah SA.

- 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. A titre d'exemple, la société a investi dans le développement d'un nouvel ERP.
- 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 et réductions de valeur ont augmentés suite à la réduction de valeur sur le stock non commercial à hauteur de KEUR 3.401.

1.3.3 Produits Financiers

Les produits financiers ont diminué suite à la réévaluation, en fin d'année, des soldes bancaires en USD. Cette diminution est néanmoins compensée par l'augmentation des intérêts générés et provisionnés sur les dépôts bancaires et les T Bills (KEUR 1.834).

1.3.4 Charges financières

Les charges financières ont diminué en 2023 par rapport à 2022. Cette diminution s'explique comme suit :

- La Société a comptabilisé une réduction de valeur sur les transferts de trésorerie réalisés dans le but de soutenir les activités de la filiale australienne. La variation entre 2023 et 2022 (-KEUR 405) est expliquée par la diminution des transferts internes générés vers la filiale.
- Les différences de taux de change sont également un facteur important car la Société traite de plus en plus avec des sociétés étrangères.

1.3.5 Perte de l'année

La perte de l'exercice à affecter s'élève à € 44.770.819. Le Conseil d'administration propose d'affecter le résultat de l'année de la manière suivante :

Bénéfices (pertes) de l'exercice à affecter :	(44.770.819)
Bénéfices (pertes) reportés :	(112.185.345)
<u>Perte à reporter :</u>	<u>(156.956.164)</u>

11.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 (swap de devises).

Nyxoah utilise également les comptes dépôts et des T-Bills, à des maturités différentes, afin de générer des intérêts créditeurs

12.Principaux risques et incertitudes

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

12.1. Risques liés à notre position financière

Nous avons un historique d'exploitation limité, avons subi des pertes à chaque période depuis notre création et pourrions ne pas être en mesure d'atteindre ou de maintenir la rentabilité à l'avenir.

Nous avons été constitués en 2009, avons obtenu la certification (marquage CE) pour notre système Genio en mars 2019, et avons réalisé ses premières ventes commerciales en Allemagne en juillet 2020. En 2023, nous avons réalisé un chiffre d'affaires de 4,3 millions d'euros avec le système Genio, contre 3,1 millions d'euros en 2022. Nous avons subi des pertes d'exploitation et des flux de trésorerie négatifs à chaque période depuis notre constitution en 2009, y compris des pertes d'exploitation de 45,1 millions d'euros et 32,5 millions d'euros et des flux de trésorerie négatifs de 44,8 millions d'euros et 28,8 millions d'euros pour chacun des exercices clos respectivement le 31 décembre 2023 et le 31 décembre 2022. Au 31 décembre 2023, nous présentons un déficit cumulé de 160,8 millions d'euros. Ces pertes résultent principalement des coûts encourus pour le développement de notre système Genio, ainsi que de nos frais généraux et administratifs d'exploitation et de fabrication.

Nous nous attendons à ce que nos charges d'exploitation continuent d'augmenter du fait que nous finançons le développement continu de notre technologie et de la gamme de produits Genio, cherchons à étendre nos 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, pour le système Genio, et que nous supportons les coûts supplémentaires liés à notre qualité de société publique aux États-Unis. En juin 2020, nous avons obtenu l'approbation de la FDA dans le cadre d'une exemption pour la mise à l'essai d'un dispositif expérimental, ou IDE, pour commencer notre essai pivot DREAM (Dual-sided hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea). L'objectif de l'essai DREAM, si les données sont positives, est de soutenir une autorisation de mise sur le marché du système Genio aux États-Unis, ainsi que l'obtention d'une couverture et d'un remboursement plus généraux. Nous prévoyons également de mener d'autres essais cliniques ; c'est pourquoi nous prévoyons une augmentation non négligeable des dépenses cliniques au cours des prochaines années.

Par conséquent, nous prévoyons de continuer à subir des pertes d'exploitation dans un avenir prévisible, et il se peut que nous n'atteignons jamais la rentabilité, ce qui pourrait nuire à notre capacité de maintenir nos activités ou d'obtenir tout financement supplémentaire nécessaire. En outre, même si nous parvenons à être rentables, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir ou d'accroître notre rentabilité de manière continue. Si nous n'atteignons pas ou ne maintenons pas notre rentabilité à l'avenir, nous pouvons être exposés à des pertes nettes ou des flux de trésorerie négatifs au cours de ces périodes.

Nos performances financières futures dépendent de l'acceptation commerciale du système Genio sur les marchés cibles.

Le système Genio est actuellement notre seul produit commercial, que nous commercialisons dans certains pays européens, et notre 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 nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir l'acceptation commerciale du système Genio sur nos 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 nos futures performances financières dépendront de la réussite de notre 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 notre échec, 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 notre capacité à générer des revenus. Tout échec du système Genio à obtenir une acceptation significative du marché nuira à nos activités et à nos perspectives futures.

Nous aurons besoin d'un capital supplémentaire à l'avenir, qui pourrait ne pas être à notre disposition à des conditions commercialement favorables, voire ne pas être disponible du tout. Plus précisément, il subsiste une incertitude matérielle concernant la continuité d'exploitation pendant une période d'au moins douze mois à partir de la date de ce Rapport Annuel, et la continuité d'exploitation dépendra de notre capacité à obtenir un financement supplémentaire, à propos duquel aucune garantie ne peut être donnée à la date de ce Rapport Annuel.

Nous prévoyons des dépenses importantes et des pertes d'exploitation au cours des prochaines années, et nous pourrions avoir besoin de procéder à une nouvelle augmentation de capital à l'avenir. Jusqu'à présent, nous avons été financés principalement par des fonds investis par nos actionnaires, notamment dans le cadre de notre offre publique initiale sur Euronext Bruxelles en septembre 2020 et de la cotation de nos actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market en juillet 2021. Sur la base de notre plan d'exploitation actuel et de notre trésorerie et équivalents de trésorerie de 21,6 millions d'euros et 36,1 millions d'euros de titres négociables au 31 décembre 2023, nous pensons être en mesure de financer nos activités jusqu'au quatrième trimestre de 2024. Néanmoins, nous basons ces estimations sur des prévisions susceptibles de se révéler incorrectes, et il est possible que nous dépensions les ressources financières dont nous disposons bien plus rapidement que prévu actuellement. Conformément aux exigences de « IAS 1.25-26, Présentation des états financiers - Continuité d'exploitation », et en raison de notre situation financière et d'autres facteurs décrits dans le présent document, il existe une incertitude matérielle concernant la continuité d'exploitation pendant une période d'au moins douze mois à partir de la date de ce Rapport Annuel. Voir également la section 14 (« Continuité d'exploitation »). Notre continuité d'exploitation dépendra de notre capacité à obtenir des fonds supplémentaires, à propos duquel aucune garantie ne peut être donnée. Notre succès futur dépend de notre capacité à lever des capitaux et/ou à exécuter notre plan opérationnel actuel. Les besoins de financement futurs dépendront de nombreux facteurs, y compris mais sans s'y limiter :

- l'acceptation de notre système Genio par les patients, les médecins, les payeurs gouvernementaux, les payeurs privés et le marché en général sur nos marchés cibles ;
- 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 et le calendrier de la mise en place de capacités de vente et de mise sur le marché supplémentaires ;
- 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 de nos brevets ou autres droits de propriété intellectuelle dans diverses juridictions ;
- le coût de la défense, dans le cadre d'un litige ou autrement, de toute allégation d'infraction de notre part 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 ;
- les coûts associés à tout rappel de produit qui pourrait survenir ;
- l'effet des évolutions technologiques et commerciales concurrentes ;
- la mesure dans laquelle nous acquérons ou investissons dans des produits, des technologies et des entreprises, bien que nous n'ayons 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 que nous lançons peut inclure des conditions qui ne nous sont pas favorables ou ne le sont pas pour nos actionnaires. Si nous levons des fonds supplémentaires en vendant des actions ordinaires supplémentaires ou d'autres valeurs mobilières pouvant être converties, exercées ou échangées contre des actions ordinaires, l'émission de ces valeurs mobilières entraînera une dilution pour nos actionnaires.

En outre, tout financement futur par emprunt auquel nous participons peut nous imposer des clauses qui limitent nos opérations, notamment des restrictions sur notre capacité à contracter des privilèges ou des dettes supplémentaires, à payer des dividendes, à racheter nos actions ordinaires, à effectuer certains investissements et à nous engager dans certaines opérations de fusion, de consolidation ou de vente d'actifs. Si nous recueillons 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 nos technologies ou produits, ou d'accorder des licences à des conditions qui ne nous sont pas favorables.

De plus, nous ne pouvons pas avoir l'assurance que des fonds supplémentaires seront disponibles à des conditions acceptables, le cas échéant. Nous ne disposons d'aucune source de capital supplémentaire autre que notre programme at-the-market. Si nous ne disposons pas de fonds suffisants ou ne sommes pas en mesure d'en obtenir, nous pourrions être amenés à retarder le développement ou la mise sur le marché de nos produits ou à concéder à des tiers des licences sur les droits de commercialisation de produits ou de technologies que nous chercherions autrement à commercialiser nous-mêmes. Nous pouvons également être amenés à réduire les ressources consacrées à la mise sur le marché, à l'assistance à la clientèle ou à d'autres ressources consacrées à nos produits, voire à mettre un terme à nos activités.

Toute perte ou diminution des subventions, des avances récupérables et des réductions d'impôts peut affecter nos ressources financières.

Depuis septembre 2011, nous bénéficions 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 Nyxoah Pty Ltd, notre filiale australienne, l'enregistrement de l'incitation fiscale pour la recherche et développement, ou R&D, à partir de l'exercice 2017/2018. Cette incitation représente 43,5 % des dépenses annuelles de R&D éligibles. En octobre 2023, nous avons reçu confirmation de la région de

Wallonie que nous pouvons appliquer des crédits d'impôt en Belgique sur des investissements en R&D éligibles.

Toutes ces subventions et avances récupérables ont permis d'augmenter nos ressources financières afin de soutenir les projets de R&D et de développement clinique. Nous ne sommes cependant pas en mesure de prévoir si nous ou nos 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 notre rentabilité jusqu'au remboursement intégral de celui-ci.

12.2. Risques liés au développement de nos produits et produits candidats

Même si nous avons 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 nous serons en mesure de maintenir notre 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 de nos essais cliniques en cours et prévus seront suffisants pour nous permettre d'obtenir ou de maintenir ces certifications ou autorisations.

Même si nous avons obtenu la certification (marquage CE) en Europe pour le système Genio sur la base des résultats positifs de notre essai clinique de stimulation bilatérale du nerf hypoglosse pour le traitement du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil, ou BLAST, rien ne garantit que les essais cliniques en cours et futurs que nous pouvons 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. Nous pouvons être amenés à développer davantage de preuves cliniques que ce que nous prévoyons actuellement 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 aux États-Unis d'un essai pivot pour soutenir une demande préalable à la mise sur le marché auprès de la FDA ou une future autorisation de mise sur le marché américaine. La norme d'examen de la FDA diffère de celle requise pour obtenir un marquage « 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.

Notre croissance dépendra en partie de notre capacité à élargir les indications du système Genio, ainsi qu'à continuer à développer des améliorations du système et à développer et commercialiser des produits supplémentaires.

L'extension des indications de notre système Genio et le développement de nouveaux produits est coûteux et long, et pourrait détourner l'attention de la direction de notre activité principale. Nous prévoyons de continuer à investir dans la recherche d'indications supplémentaires pour notre système Genio et son amélioration pour développer des versions de nouvelle génération conçues en vue d'améliorer le confort, l'efficacité et la commodité pour le patient. Par exemple, en juillet 2022, nous avons reçu l'approbation de la FDA pour une IDE nous permettant de lancer un essai clinique, appelé ACCESS, visant à évaluer l'utilisation du système Genio pour le traitement de patients adultes souffrant de SAOS modéré à sévère avec collapsus concentrique complet (CCC).

Le succès de ces efforts de développement de produits dépendra de plusieurs facteurs, dont notre capacité 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'études précliniques et d'essais 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 de nos produits ;
- recevoir une couverture et un remboursement adéquats pour les procédures réalisées avec nos produits ; et
- mettre en place un département Ventes et Marketing efficace et dévoué.

Si nous ne parvenons pas à élargir les indications de ses produits existants et à développer et commercialiser de nouveaux produits et des améliorations de produits, notre capacité à augmenter nos revenus à l'avenir pourrait se trouver compromise.

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. Nos efforts 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 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'étude 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 que nous développons 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 inexistantes 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.

Nous pourrions concentrer nos ressources financières et de gestion sur un marché particulier, ce qui nous empêcherait de capitaliser sur des marchés potentiellement plus rentables ou susceptibles d'offrir de meilleures chances de réussite.

Compte tenu de nos ressources financières et de gestion actuelles, nous devons soigneusement hiérarchiser l'ordre dans lequel nous nous adressons à nos 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 nos ressources financières et de gestion en conséquence. Afin d'identifier nos principaux marchés cibles, nous établissons 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, notre capacité à générer un chiffre d'affaires pourrait se trouver sérieusement affectée. De plus, si nous utilisons nos ressources financières et de gestion 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 à nos prévisions, ce qui engendrerait une réduction de notre chiffre d'affaires potentiel.

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. Nos concurrents 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. Nous sommes 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.

Nous considérons comme concurrents directs d'autres entreprises qui ont conçu des technologies de stimulation du nerf hypoglosse pour traiter le SAOS. Nous n'avons connaissance que d'un seul dispositif de stimulation nerveuse actuellement commercialisé pour le traitement du SAOS, le système d'Inspire Medical commercialisé par Inspire Medical Systems, Inc. et d'un autre système de stimulation nerveuse pour le traitement du SAOS qui n'est actuellement pas activement commercialisé en Europe par ImThera/LivaNova PLC. Le système d'Inspire Medical est actuellement le seul système de neurostimulation approuvé pour le traitement du SAOS modéré à sévère aux États-Unis. Nous considérons 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, ou 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 effet négatif considérable sur nos ventes, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Les entreprises avec lesquelles nous sommes 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 nos essais cliniques. Nos essais cliniques peuvent être couronnés de succès et nous pouvons obtenir l'autorisation réglementaire finale ou la certification sans pour autant parvenir à concurrencer les autres entreprises ou les traitements alternatifs disponibles ou développés pour les cas concernés. 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 notre capacité à développer et à faire croître le marché du système Genio. En outre, les nouveaux venus sur les marchés où nous opérons pourraient également décider de se livrer une concurrence plus agressive sur les prix, ce qui nous obligerait à réduire nos prix pour maintenir notre part de marché.

Une pandémie, une épidémie ou l'apparition d'une maladie infectieuse, telle que la pandémie de COVID-19, pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités et nos résultats financiers, et perturber nos efforts de recherche, de développement et de commercialisation.

Les crises de santé publique telles que les pandémies ou les épidémies similaires pourraient avoir un impact négatif sur nos activités. Il convient de noter que la pandémie de COVID-19 continue d'évoluer. L'ampleur de l'impact du COVID-19 sur nos activités ou celles de nos collaborateurs, vendeurs et autres relations commerciales importantes dépendra des développements futurs, qui sont très incertains et ne peuvent être prédits avec confiance, notamment la durée de l'épidémie, les nouvelles informations concernant la gravité du virus et les actions visant à le contenir ou à traiter son incidence, entre autres.

12.3. Risques liés à notre dépendance à l'égard des tiers et du personnel clé

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

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 nous fournir, sont dans l'incapacité de le faire, ou nous fournissent des composants ou des services de qualité insuffisante, cela pourrait nuire à notre réputation et à notre activité en affectant, par exemple, la disponibilité et les performances du produit. Nos fournisseurs pourraient ne pas être en mesure ou désireux de continuer à nous livrer les composants ou les services dont nous avons besoin, à des prix appropriés ou en quantité ou qualité suffisante. Si l'un de nos fournisseurs actuels ne peut ou ne veut pas répondre à notre 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 retardés ou interrompus, ce qui pourrait nous empêcher d'atteindre ou de maintenir notre rentabilité. Par exemple, nous dépendons actuellement d'un fournisseur unique pour un certain nombre de composants critiques du système Genio. Nous cherchons à qualifier des fournisseurs supplémentaires pour certains de nos 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 nous de diversifier notre exposition aux fournisseurs uniques. En outre, si nous devons passer à un fournisseur alternatif pour un des composants de notre 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 nous devons lancer notre propre fabrication pour satisfaire la demande du marché, il se pourrait que nous soyons confrontés 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 nos essais cliniques ou la commercialisation et nous empêcher d'atteindre ou de maintenir notre 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.

Si nous devons remplacer le fabricant d'un composant essentiel de nos systèmes d'implants, nous serons tenus de vérifier que le nouveau fabricant dispose d'installations, de procédures et d'opérations conformes à nos spécifications de qualité et aux exigences réglementaires applicables, ce qui pourrait entraver davantage notre capacité à fabriquer nos systèmes d'implants en temps voulu. Si la demande pour notre système dépasse nos stocks et que nous devons passer des contrats avec ces fournisseurs supplémentaires, nous aurons des difficultés à répondre à cette demande. La transition vers un nouveau fournisseur pourrait être longue et coûteuse, entraîner des interruptions de nos activités et de la livraison de nos produits, affecter les spécifications de performance de nos systèmes d'implants ou nous obliger à modifier la conception de ces systèmes. Si le changement de fabricant entraîne une modification importante d'un produit, de nouvelles autorisations de mise sur le marché ou une certification de la FDA ou d'une autorité réglementaire similaire pourraient être nécessaires avant que nous ne mettions en œuvre la modification, ce qui pourrait entraîner des

retards considérables. La survenance d'un de ces événements pourrait nuire à notre capacité à répondre à la demande de nos produits en temps voulu ou de manière rentable.

Nos fournisseurs peuvent également cesser de fournir les composants ou les services sur lesquels nous comptons avant la fin de la durée de vie du système Genio. Le calendrier d'une cessation d'activité peut ne pas nous laisser suffisamment de temps pour mettre au point et obtenir les autorisations ou certifications réglementaires requises pour les composants ou le service de substitution avant que nous épuisions notre stock. Si les fournisseurs cessent de fournir des composants ou des services, nous pouvons être amenés à payer des prix plus élevés à nos 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 nous fassions développer et autoriser un autre composant par les autorités réglementaires, ou à cesser temporairement de fournir le système Genio une fois que nos stocks du composant concerné seront épuisés.

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

Nous pouvons ne pas parvenir à attirer et à retenir la direction et autre personnel dont nous avons besoin pour assurer notre réussite.

Compte tenu de notre état actuel de développement, il est crucial de nous 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 sans remplacement adéquat et en temps utile ou la perte de l'un de nos cadres supérieurs ou d'autres employés clés rendrait difficile l'atteinte de nos objectifs en temps utile, voire pas du tout. Nous pourrions 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, notre position concurrentielle pourrait être compromise si un membre de la direction générale était transféré chez un concurrent.

Nous prévoyons d'étendre nos opérations et de renforcer notre développement clinique, notre fabrication, nos 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 notre capacité 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 ancien que nous. Si nous ne sommes pas en mesure d'identifier, d'attirer, de retenir et de motiver ce personnel hautement qualifié, nous risquons de ne pas pouvoir poursuivre notre développement, notre commercialisation ou notre croissance. L'incapacité à conserver ou à attirer du personnel clé pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation, nos flux de trésorerie, notre situation financière et/ou nos perspectives.

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

Nous nous appuyons et pouvons nous 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 notre activité. En particulier, nos

activités de développement de technologies et de produits ou les essais cliniques menés en faisant appel à des tiers peuvent être retardés, suspendus ou interrompus si les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'efforts à nos activités, ne remplissent pas correctement leurs obligations contractuelles ou ne respectent pas les obligations réglementaires ou les délais prévus, si nous remplaçons un tiers, si 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 si le tiers fait faillite ou entre en liquidation.

Nous ne pouvons pas toujours être en mesure de contrôler la performance des tiers dans la réalisation de leurs activités. Nos 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, nous devons trouver un tiers alternatif pour mener les activités requises. Nous pourrions ne pas être en mesure de conclure un nouvel accord avec un autre tiers à des conditions commercialement acceptables, voire de conclure un accord tout simplement. 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, nous serions tenus de reproduire l'étude concernée. Les défaillances dans les performances des tiers pourraient dès lors augmenter nos coûts de développement, retarder notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire et retarder ou empêcher la commercialisation du système Genio sur les marchés cibles. En outre, nos accords conclus avec les tiers prévoient généralement une clause limitant la responsabilité de ces derniers. Nous pourrions alors ne pas parvenir à obtenir une indemnisation complète pour les pertes que nous pourrions subir en raison des défaillances de ces tiers.

Les problèmes de performance, interruptions de service ou hausses de prix de nos transporteurs pourraient affecter nos activités et nuire à notre réputation et à notre capacité à fournir nos produits en temps voulu.

Une expédition rapide et fiable est essentielle pour nos opérations puisque les composants du système Genio sont fabriqués selon nos spécifications 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 nos installations en Israël et en Belgique. Par conséquent, nous nous appuyons fortement sur des transporteurs pour le transport fiable et sécurisé de point à point des composants clés du système Genio vers nos 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 notre réputation et entraîner une diminution de la demande du système Genio ainsi qu'une augmentation de nos coûts et de nos dépenses. En outre, toute augmentation importante des tarifs de transport pourrait avoir des répercussions négatives sur nos marges et nos résultats d'exploitation. De même, des grèves, des intempéries, des catastrophes naturelles ou d'autres interruptions de service affectant les services de livraison que nous utilisons auraient un effet négatif sur notre capacité à traiter les commandes du système Genio en temps voulu.

12.4. Risques liés à la production

Nous pourrions 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.

Notre chiffre d'affaires et autres résultats d'exploitation dépendront en grande partie de notre capacité à fabriquer et à vendre le système Genio en quantité et qualité suffisantes, en temps voulu et à un coût économiquement intéressant.

Nous nous attendons 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 de nos sites de production à Tel-Aviv (Israël) et Milmort (Belgique), ainsi que celle de notre fabricant sous contrat aux États-Unis, devrait couvrir la demande du stimulateur implantable Genio et du stimulateur externe Genio pour 2024. 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, nous pourrions devoir accroître notre capacité de fabrication, ce qui pourrait nécessiter l'ouverture d'un nouveau site ou l'externalisation supplémentaire vers une organisation de fabrication contractuelle tierce. Par exemple, si nous obtenons l'autorisation réglementaire de mettre sur le marché le système Genio aux États-Unis, nous devons probablement augmenter de manière significative nos capacités de production afin de satisfaire la demande anticipée. Nous pensons que cela pourrait inclure l'ouverture d'une usine de fabrication aux États-Unis. 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. Nous devons également notifier, et dans la plupart des cas obtenir l'approbation des autorités réglementaires concernant tout changement ou toute modification de nos sites et processus de fabrication, et ces autorités réglementaires pourraient ne pas nous autoriser à poursuivre ou retarder le processus de manière significative.

En outre, nous prévoyons 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. Nous ou nos fournisseurs pourrions 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 nous empêcher d'atteindre ou de maintenir notre rentabilité.

Nos résultats d'exploitation pourraient être sensiblement affectés si nous ne sommes pas en mesure de prévoir avec précision la demande des clients pour notre système Genio et de gérer nos stocks.

Pour assurer un approvisionnement adéquat des stocks du système Genio en général et ses composants, nous devons prévoir nos besoins d'inventaire et passer des commandes auprès de nos fournisseurs sur la base de nos estimations de la demande future du système Genio et de ses composants. À ce jour, nous n'avons commercialisé le système Genio qu'en quantités limitées, principalement en Allemagne, et notre capacité à prévoir avec précision la demande pour celui-ci pourrait être affectée par de nombreux facteurs, dont l'incapacité à gérer avec précision notre 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 de nos concurrents, 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 notre marge brute et pourrait nuire à la force de la marque Genio. À l'inverse, si nous sous-estimons la demande des clients pour le système Genio, nos fabricants contractuels tiers pourraient ne pas parvenir à livrer des produits répondant à nos exigences, ce qui pourrait nuire à notre réputation et à nos relations avec les clients. En outre, si nous connaissons 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 nous, ou pas du tout, ou que les fournisseurs ou les fabricants tiers ne soient pas en mesure d'allouer une capacité suffisante pour répondre à nos besoins accrus, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur notre capacité à répondre à la demande des clients pour le système Genio.

Nous avons l'intention de maintenir des niveaux de stocks suffisants pour nous protéger des coupures d'approvisionnement. Nous sommes dès lors exposés au risque qu'une partie de notre stock devienne obsolète ou arrive à expiration, ce qui pourrait affecter nos 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.

12.5. Risques liés aux questions de conformité légale et réglementaire

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 nous avons l'intention de vendre ou de commercialiser le système Genio et tout autre produit que nous développons 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. Nous pouvons être affectés négativement par des changements potentiels de politique gouvernementale ou de législation relatifs aux dispositifs médicaux implantables actifs. À la date du présent rapport annuel, nous avons reçu la certification pour commercialiser le système Genio et le système Genio 2.1 dans les États membres de l'UE par le biais du marquage CE et des dispositifs médicaux et accessoires israéliens (AMAR). Le marquage CE est également valable dans l'Espace économique européen, l'EEE (qui comprend les 27 États membres de l'UE ainsi que la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande).

Aux États-Unis, nous en sommes aux premières étapes d'un processus de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA. Nous avons obtenu une IDE de la FDA qui nous permet de procéder aux essais cliniques DREAM et ACCESS du système Genio aux États-Unis ; nous sommes 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 si nous avons obtenu des 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 nos sites de production et ceux de nos fournisseurs tiers peut affecter nos activités.

Nous fabriquons actuellement le système Genio et avons noué des relations avec des fournisseurs tiers pour produire et fournir certains de ses composants. Nos pratiques de fabrication et celles de nos 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. Nous serons également tenus de vérifier que nos fournisseurs maintiennent des installations, des procédures et des opérations conformes à nos 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 notre part ou de celle de nos 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 de la santé, ainsi que des lois étatiques sur la protection des consommateurs. Notre non-respect de toutes les exigences réglementaires et la découverte ultérieure d'événements indésirables inconnus jusqu'alors ou d'autres problèmes liés à nos produits, à nos fabricants ou à nos processus de fabrication peuvent donner lieu à divers résultats, dont :

- des litiges impliquant des patients utilisant nos produits ;
- des restrictions sur les produits, les fabricants ou nos processus de fabrication ;
- 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 de nos essais cliniques ;
- 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 dans l'approbation des demandes en cours ou des suppléments aux demandes approuvées, ou leur refus, ou dans l'octroi des 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 nous impliquant ;
- 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 notre réputation ; ou
- des injonctions ou l'imposition de sanctions civiles ou pénales.

Chacune des actions susmentionnées pourrait nuire à notre réputation ou entraîner des coûts importants ou une perte de revenus. 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, nous pourrions être exposés à des actions en responsabilité du fait des produits, perdre des clients et être exposés à une réduction des ventes et à une augmentation des coûts.

La recherche, l'obtention et le maintien de la certification dans l'UE en vertu du MDR, avec la nécessité d'une recertification du marquage CE avant le 31 décembre 2027, peuvent constituer un processus incertain et les Organismes habilités disposent de ressources limitées et peuvent connaître des retards.

Les dispositifs tels que notre système Genio actuellement sur le marché dans l'UE qui ont obtenu un marquage CE en vertu de la directive AIMD devront être réévalués et recertifiés conformément au nouveau MDR. Toute modification d'un dispositif médical existant portant le marquage CE nécessitera également une révision et une certification en vertu du MDR.

Le MDR exige également une nouvelle désignation des Organismes habilités, les organismes désignés par l'État membre de l'UE 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'UE. 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 du MDR, le 26 mai 2021. Dans l'Union européenne, 42 Organismes habilités ont actuellement été redésignés, dont un pour la Belgique.

Pour pouvoir continuer à mettre le système Genio sur le marché européen (si nous décidons de le faire), le marquage CE obtenu en 2019 pour notre système Genio devra être recertifié en vertu du MDR avant la date limite prolongée du 31 décembre 2027. Pour bénéficier de la période de transition prolongée, le fabricant ou son représentant autorisé devra avoir soumis une demande pour la certification en vertu du MDR avant le 26 mai 2024 et avoir signé une proposition écrite ou un accord écrit avec l'organisme habilité avant le 26 septembre 2024. La recertification exige de nous que nous présentions 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'UE peuvent être temporairement ou définitivement interdites. Des modifications significatives éventuelles du système Genio devront, le cas échéant, être certifiées en vertu du MDR et ne pourront pas être implémentées durant la période de transition entre la AIMDD et le MDR.

L'ensemble des retards accumulés par les organismes habilités ayant déjà été redésignés (y compris la société néerlandaise DEKRA Certification B.V., qui nous a délivré le marquage CE et un certificat ISO 13485:2016 dans le cadre de la directive AIMD) pourrait avoir une incidence négative sur la recertification du système Genio. Nous estimons toutefois que nous sommes en bonne voie pour satisfaire aux nouvelles exigences dans les délais prévus par le MDR.

Toute entité tierce à laquelle nous faisons appel pour la distribution de nos produits dans l'UE, comme notre distributeur local en Espagne, doit également se conformer au MDR. Si un distributeur dans l'UE ne satisfait pas aux exigences du MDR, en temps voulu ou pas du tout, la mise sur le marché et la vente de nos produits Genio par ce distributeur pourraient être temporairement ou définitivement interdites.

Tout retard ou manquement au MDR pourrait entraîner l'interdiction temporaire ou permanente de la vente de nos produits Genio dans les États membres de l'UE et affecter notre réputation, notre activité, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

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

Nous avons mis au point et maintenons un système de gestion de la qualité pour les dispositifs médicaux destiné à garantir la qualité de nos produits et de nos activités. Le système est conçu pour être conforme aux réglementations de nombreuses juridictions différentes, y compris les QSR 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 le marquage CE, ainsi que par Israël, la Nouvelle-Zélande et l'Australie. En février 2022, la FDA a publié un avis de projet de réglementation (Notice of Proposed Rulemaking) décrivant les révisions apportées au QSR afin de l'harmoniser avec la norme ISO13485. Toutefois, la date à laquelle la FDA prévoit de publier une Règle définitive pour mettre en œuvre les réglementations harmonisées n'est pas claire.

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 dernière version de la norme ISO13485, ISO13485:2016, vise à harmoniser les exigences de cette norme avec les celles de la directive AIMD. Bien que la direction estime que nous sommes conformes 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 nous soyons jugés non conformes aux réglementations nouvelles ou existantes à

l'avenir. Nous pourrions en outre être jugés non conformes à la suite de modifications ou d'interprétations futures des règlements relatifs aux systèmes de qualité. Si nous ne nous conformons pas ou cessons par la suite d'être conformes, les autorités réglementaires pourront exiger que nous prenions les mesures appropriées pour résoudre les problèmes de non-conformité identifiés lors d'un audit réglementaire, et pourront, si nous ne prenons pas de mesures correctives en temps utiles, retirer l'autorisation de mise sur le marché, exiger le rappel du produit ou prendre d'autres mesures d'exécution.

Nos fournisseurs externes doivent également, de manière générale, se conformer aux réglementations sur les systèmes de qualité et à la norme ISO13485. L'un de nos fournisseurs externes 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 de nos fournisseurs.

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 QSR pour les États-Unis et la directive AIMD et le MDR pour l'Europe), dont la conformité peut entraîner l'interruption ou le retard de la mise sur le marché et de la vente de nos produits. 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 nous ne respectons pas ces lois et règlements là où nous aurions l'intention de mettre le système Genio sur le marché, nous pourrions faire l'objet de mesures d'exécution, y compris le rappel de notre dispositif, le retrait de l'approbation, de l'autorisation, de la certification ou de l'habilitation, ainsi que de sanctions civiles et pénales. La survenance de l'un de ces événements peut avoir une incidence négative substantielle sur nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

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, ou 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 certificat de conformité en tant qu'AIMD a été délivré par notre Organisme habilité européen, ce qui nous a permis

d'apposer le marquage CE. 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 (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'Union européenne 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 par la FDA 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 nous, 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 nous. Chacune de ces circonstances peut avoir un effet négatif important sur notre capacité à mener nos activités, à continuer à vendre le système Genio, à atteindre nos objectifs de chiffre d'affaires ou à concevoir de futurs produits.

En cas de défectuosité de nos produits ou d'autres risques liés à la sécurité, les autorités publiques compétentes pourraient exiger le rappel de ceux-ci, ou nous pourrions devoir mettre en œuvre un rappel volontaire de nos 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 que nous employons et qui mènent 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 des 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. Nous pouvons également opter pour un rappel volontaire d'un produit si nous constatons un défaut important. Un rappel dans notre chef, 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 réglementaires et entraîner une perte de parts de marché au profit des concurrents. Tout rappel de produit peut en outre entraîner un préjudice irréparable pour notre réputation. Tout rappel de produit pourrait nuire à notre capacité à produire des produits de manière rentable et rapide afin de répondre à la demande des clients. Nous pouvons également être amenés à supporter d'autres coûts ou à prendre d'autres mesures qui pourraient avoir un effet négatif sur les revenus futurs et nous empêcher d'atteindre ou de maintenir notre rentabilité.

Nous sommes confrontés au risque d'actions en responsabilité du fait des produits qui pourraient être coûteuses, détourner l'attention de la direction et nuire à notre réputation et à nos activités. Nous pouvons ne pas être en mesure de maintenir une assurance en responsabilité de produits appropriée.

Notre activité nous 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, nous sommes exposés 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 nous pourrions être poursuivis 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 de nos fournisseurs, tels que ceux qui nous fournissent des composants et des matières premières, peut être à l'origine d'une réclamation envers nous. Des actions en responsabilité du fait des produits peuvent être intentées contre nous, notamment par des patients, des prestataires de soins de santé ou d'autres personnes qui vendent le système Genio ou y sont exposées. Si nous ne pouvons pas nous défendre avec succès contre les actions en responsabilité du fait des produits, nous encourrons des responsabilités importantes et une atteinte à notre 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 notre 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 notre réputation ;
- 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 nous maintenions l'assurance en responsabilité civile sur les produits et les essais cliniques à des niveaux que nous estimons appropriés, cette assurance est soumise à des franchises et à des limitations de couverture. Notre assurance en responsabilité civile de produits actuelle pourrait cesser d'être disponible pour nous à des conditions acceptables, si tant est qu'elle le soit, et, même si elle reste disponible, la couverture pourrait ne pas suffire à nous protéger contre toute action future en responsabilité du fait des produits. Si nous ne parvenons pas à obtenir une assurance à un coût ou à des conditions acceptables ou à nous protéger d'une autre manière contre d'éventuelles actions en responsabilité du fait des produits, nous pourrions être exposés à des responsabilités importantes, dont des réclamations pour des montants supérieurs aux responsabilités assurées. À la date du rapport annuel, il n'existe pas d'action en responsabilité du fait des produits à notre rencontre.

Nous supportons le risque des réclamations au titre de la garantie sur le système Genio.

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

Nous sommes et serons soumis aux lois relatives à la fraude et aux abus dans le domaine des soins de santé et à d'autres lois applicables à nos activités commerciales et si nous ne sommes pas en mesure de respecter ces lois, nous pourrions nous exposer à des sanctions importantes.

Nous sommes soumis à diverses lois fédérales, étatiques et locales relatives à la fraude et aux abus dans le domaine de la santé, y compris les lois contre les pots-de-vin, contre les fausses déclarations et en matière de transparence. De nombreux États membres de l'UE ont adopté des lois anti-cadeaux spécifiques qui limitent encore davantage les pratiques commerciales pour les dispositifs médicaux, en particulier vis-à-vis des professionnels et des organisations de santé. En outre, on observe depuis peu une tendance à la réglementation accrue des paiements et des transferts de valeur effectués au profit de professionnels ou d'entités du secteur de la santé. De plus, de nombreux États membres de l'UE ont adopté des « Sunshine Acts » nationaux qui imposent aux fabricants de dispositifs médicaux des obligations de déclaration et de transparence (souvent sur une base annuelle), à l'instar des exigences en vigueur aux États-Unis. Par exemple, en vertu de la loi belge du 18 décembre 2016 et de son arrêté royal d'exécution du 14 juin 2017, entré en vigueur le 23 juin 2017, 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.

Les efforts déployés pour garantir que nos accords commerciaux avec des tiers seront conformes aux lois et réglementations applicables en matière de santé impliqueront des coûts substantiels. Il est possible que les autorités publiques concluent que nos pratiques commerciales, y compris nos accords financiers avec les médecins, dont certains reçoivent une rémunération sous forme de stock options, qui pourraient être considérées comme influençant l'achat ou l'utilisation de nos produits dans les procédures qu'ils pratiquent, ne sont pas conformes aux lois, réglementations ou jurisprudences actuelles ou futures relatives à la fraude et aux abus ou à d'autres lois et réglementations en matière de santé.

Toute action intentée à notre encontre 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 notre direction de l'exploitation de nos activités. Nous pouvons faire l'objet d'actions qui tam 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 nos activités contreviennent à l'une de ces lois ou à toute autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à nous, nous pouvons être soumis 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 de nos activités. S'il s'avère que l'un des médecins ou autres prestataires de soins de santé ou entités avec lesquels nous prévoyons 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 nos activités, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Les atteintes à la sécurité et autres perturbations pourraient compromettre nos informations et nous exposer à des responsabilités, ce qui nuirait à nos activités et à notre réputation.

Nous et certains tiers sur lesquels nous nous appuyons pour nos opérations recueillent et stockent des informations confidentielles et sensibles, et nos 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 de nos installations d'entreprise, de développement ou de recherche 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 nous amener à cesser ou à retarder notre fabrication des systèmes Genio. Si un tel événement devait se produire et provoquer des interruptions dans nos activités, l'effet négatif sur celles-ci 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 nos efforts sur le plan de l'approbation réglementaire et augmenter considérablement nos coûts pour récupérer ou reproduire les données. Comme le système Genio est un dispositif médical sans sonde, d'autres complications peuvent survenir relatives à la technologie sans sonde, RF, utilisée pour la communication entre les parties du système. Bien que nous ayons examiné et déterminé l'intégrité du système Genio et du protocole de communication,

l'utilisation de la technologie sans sonde comporte le risque de tentative d'accès à notre système 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 de nos données ou de nos applications, ou l'accès inapproprié ou la divulgation d'informations personnelles, confidentielles ou exclusives, pourrait retarder le développement de produits, nos essais cliniques ou nos efforts de commercialisation, entraîner une augmentation des frais généraux et nuire à notre réputation, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur nos activités, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

12.6. Risques liés à la propriété intellectuelle

L'incapacité à protéger et à exploiter pleinement notre propriété intellectuelle et nos secrets commerciaux peut avoir des conséquences négatives sur nos résultats et nos perspectives financières.

Notre succès dépendra en grande partie de notre capacité à protéger nos droits de propriété et de licence, y compris, en particulier, la propriété intellectuelle et les secrets commerciaux liés au système Genio. Nous nous appuyons sur une combinaison de (demandes de) brevet(s), de marques, de dessins et de secrets commerciaux, et utilisons la non-divulgation, la confidentialité et d'autres accords contractuels pour protéger notre technologie. Si nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir une protection suffisante de la propriété intellectuelle pour le système Genio ou d'autres produits candidats que nous pourrions identifier, ou si la portée de la protection de la propriété intellectuelle obtenue n'est pas suffisamment large, nos concurrents et d'autres tiers pourraient développer et commercialiser des produits candidats similaires ou identiques aux nôtres, et notre capacité à commercialiser avec succès le système Genio et d'autres produits candidats que nous pourrions rechercher pourrait se trouver compromise.

Nous cherchons généralement à obtenir une protection par brevet, dans la mesure du possible, pour les aspects de notre technologie et de nos produits qui, selon nous, nous confèrent des avantages concurrentiels importants. Toutefois, l'obtention, le maintien, la défense et l'application des brevets pharmaceutiques sont coûteux, longs et complexes, et nous pouvons 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 nous ne parvenions 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, nous pouvons 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, nous ne pouvons pas être certains que des brevets seront délivrés en ce qui concerne nos demandes de brevet en cours ou futures. En outre, nous ignorons 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.

La position des sociétés de dispositifs médicaux en matière de brevets est généralement incertaine et implique des questions juridiques, technologiques et factuelles complexes. En outre, les lois des pays étrangers peuvent ne pas protéger nos droits dans la même mesure que les lois des États-Unis, ou vice versa. Par conséquent, la délivrance, la portée, la validité, l'opposabilité et la valeur commerciale de

nos droits de brevet sont très incertaines. L'objet revendiqué dans une demande de brevet peut être considérablement réduit avant la délivrance du brevet, et sa portée peut être réinterprétée après la délivrance. Par conséquent, nos demandes de brevet en cours et futures peuvent ne pas aboutir à la délivrance de brevets dans les juridictions concernées qui protègent le système Genio ou nos produits candidats, en tout ou en partie, ou qui empêchent efficacement des tiers de commercialiser des produits candidats concurrents ; et même si nos demandes de brevet sont délivrées en tant que brevets dans les juridictions concernées, elles peuvent ne pas être délivrées sous une forme qui nous fournira une protection significative pour nos produits candidats ou notre technologie, qui empêchera les concurrents de nous concurrencer ou qui nous procurera un avantage concurrentiel. En outre, nos concurrents peuvent être en mesure de contourner nos brevets en développant des produits candidats ou des technologies similaires ou alternatifs d'une manière non litigieuse.

La délivrance d'un brevet n'est pas concluante en ce qui concerne l'inventeur, la portée, la validité ou l'opposabilité du brevet, et nos brevets peuvent être contestés devant les tribunaux ou les bureaux des brevets aux États-Unis et à l'étranger. Nous pouvons faire l'objet de la part d'un tiers d'une demande d'antériorité préalable à la délivrance au United States Patent and Trademark Office, ou USPTO, ou être impliqués dans des procédures d'opposition, de dérivation, de révocation, de réexamen, d'examen inter partes, d'examen après délivrance ou d'interférence contestant nos droits de brevet ou les droits de brevet de tiers, ou d'autres procédures auprès de l'USPTO ou d'offices étrangers compétents qui contestent la priorité de l'invention ou d'autres caractéristiques de la brevetabilité. Une décision défavorable dans le cadre d'un tel litige, demande ou procédure pourrait entraîner la perte de l'exclusivité ou de la liberté d'exploitation, la limitation, l'invalidation ou l'inopposabilité des revendications de brevet, en tout ou en partie, la limitation de la portée ou de la durée de la protection par brevet du système Genio ou de nos produits candidats, ce qui pourrait limiter notre capacité à empêcher des tiers d'utiliser ou de commercialiser des produits candidats ou des technologies similaires ou identiques pour nous concurrencer directement, sans paiement, ou entraîner notre incapacité à fabriquer ou à commercialiser des produits candidats ou des produits approuvés (le cas échéant) sans violer les droits de brevet de tiers. De plus, si l'étendue ou la force de la protection offerte par nos brevets et nos demandes de brevet est menacée, quelle qu'en soit l'issue, cela pourrait dissuader des entreprises de collaborer avec nous pour obtenir une licence, développer ou commercialiser des produits candidats actuels ou futurs, ou pourrait avoir un effet négatif important sur notre capacité à lever les fonds nécessaires pour poursuivre nos programmes de recherche ou nos essais cliniques. De telles procédures pourraient également entraîner des coûts substantiels et exiger beaucoup de temps de la part de nos scientifiques et de notre direction, même si l'issue finale nous est favorable.

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

Nous pourrions 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 nous n'avons pas connaissance et qui sont violés par inadvertance par le système Genio. Nous ne pouvons pas garantir que nos recherches ou analyses de brevets, y compris l'identification des brevets pertinents, la portée des revendications de brevets ou l'expiration des brevets pertinents, sont complètes ou approfondies, et nous ne pouvons pas non plus être certains que nous avons identifié chaque brevet de tiers et chaque demande de brevet en cours aux États-Unis et à l'étranger qui est pertinent ou nécessaire pour la commercialisation de nos produits candidats dans n'importe quelle juridiction. Aux États-Unis et ailleurs, les demandes de brevet sont publiées environ 18 mois après le dépôt le plus ancien pour lequel la priorité est revendiquée, cette date de dépôt la plus ancienne étant communément appelée date de priorité. Par conséquent, des demandes de brevet couvrant nos produits candidats pourraient avoir été déposées par des tiers sans que nous en ayons connaissance. En outre, les demandes de brevet en cours qui ont été publiées peuvent, sous réserve de certaines limitations, être modifiées ultérieurement d'une manière qui pourrait couvrir nos produits candidats ou l'utilisation de nos produits candidats. La portée d'une revendication de brevet est déterminée par une interprétation de la loi, la divulgation écrite d'un brevet et l'historique de la procédure de brevet. Notre interprétation de la pertinence ou de la portée d'un brevet ou d'une demande en cours peut être incorrecte, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur notre capacité à commercialiser nos produits candidats.

Nous pouvons déterminer à tort que nos produits candidats ne sont pas couverts par un brevet de tiers ou prédire à tort si la demande en instance d'un tiers sera émise avec des revendications de portée pertinente. Notre détermination de la date d'expiration de tout brevet aux États-Unis ou à l'étranger que nous considérons comme pertinent peut être incorrecte, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur notre capacité à développer et à mettre sur le marché nos produits candidats. Notre incapacité à identifier et à interpréter correctement les brevets pertinents peut avoir un impact négatif sur notre capacité à développer et à mettre sur le marché le système Genio et nos produits candidats.

Toute plainte pour infraction à notre encontre, même infondée, peut entraîner pour nous des coûts substantiels et pourrait exercer une pression importante sur nos ressources financières et/ou détourner le temps et les efforts de la direction de la conduite de nos affaires. Tout litige en matière de propriété intellectuelle pourrait également nous contraindre 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 notre technologie brevetée 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 nous pouvons être reconnus coupables 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 notre encontre n'est en cours.

En outre, des concurrents et d'autres tiers peuvent enfreindre ou violer de toute autre manière nos brevets ou autres propriétés intellectuelles ou les brevets ou autres propriétés intellectuelles de nos concédants de licence. Nos brevets ou les brevets de nos concédants de licence peuvent par ailleurs faire l'objet de litiges en matière d'invention ou de priorité. Nos demandes de brevet en cours ne peuvent être opposées à des tiers s'exerçant à la technologie revendiquée dans ces demandes, à moins et jusqu'à ce qu'un brevet soit délivré à partir de ces demandes. Pour contrer la contrefaçon ou toute autre utilisation non autorisée, nous pouvons être amenés à déposer des plaintes pour contrefaçon, ce qui peut être coûteux et prendre du temps. Notre capacité à faire respecter les droits de brevet dépend également de notre capacité à détecter les violations. Il peut être difficile de détecter les contrefacteurs qui ne font pas de publicité pour les composants ou les méthodes utilisés dans le cadre de leurs produits et services. Il peut en outre être difficile, voire impossible, d'obtenir des preuves de l'existence d'une contrefaçon dans les produits ou services d'un concurrent ou d'un concurrent potentiel. Toute réclamation que nous faisons valoir à l'encontre de contrefacteurs présumés pourrait amener ces parties à déposer des demandes reconventionnelles à notre encontre, alléguant que nous violons leurs brevets ou que nos brevets sont invalides ou inopposables. Dans une procédure de contrefaçon de brevet, un tribunal peut décider qu'un de nos brevets est invalide ou inopposable, en tout ou en partie, interpréter les revendications du brevet de manière restrictive ou refuser d'empêcher l'autre partie d'utiliser la technologie en question au motif que nos brevets ne couvrent pas cette technologie. Un résultat défavorable dans une procédure de litige pourrait mettre un ou plusieurs de nos brevets détenus ou sous licence en danger d'être invalidés, jugés inopposables ou interprétés de manière restrictive. Nous pouvons estimer qu'il n'est pas pratique ou souhaitable de faire valoir notre propriété intellectuelle auprès de certains tiers.

Si nous ne sommes pas en mesure de protéger la confidentialité de nos informations exclusives, nos activités et notre position concurrentielle en pâtiront.

Nous nous appuyons 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 notre position concurrentielle concernant le système Genio. Bien que nous concluons généralement des accords de non-divulgence ou de confidentialité avec nos employés et d'autres tiers afin de protéger notre propriété intellectuelle et nos secrets commerciaux, nous ne pouvons garantir que nous avons conclu de tels accords avec chaque partie susceptible d'avoir ou ayant eu accès à nos informations exclusives. En outre, malgré ces efforts, chacune de ces parties peut violer nos accords et divulguer nos informations exclusives, et nous pouvons ne pas être en mesure d'obtenir des réparations adéquates pour de telles violations. Des parties non autorisées peuvent également tenter de copier certains aspects de nos produits candidats que nous considérons comme exclusifs ou de recourir à la rétro-ingénierie pour ceux-ci. Il est difficile de contrôler les utilisations et divulgations non autorisées, et nous ignorons si les mesures que nous avons prises pour protéger nos informations propriétaires seront efficaces. Si une de nos informations exclusives est divulguée ou développée indépendamment par un concurrent ou un autre tiers, notre position concurrentielle s'en trouvera sensiblement affectée.

Nous dépendons de licences exclusives et d'accords avec des tiers, qui peuvent ne pas assurer une protection adéquate de notre technologie.

Nous nous appuyons sur des accords de licence nous assurant l'exclusivité dans le domaine de notre pratique. Bien que nous ayons assuré, par de multiples accords solides, l'acquisition de licences exclusives et la liberté d'exploitation de notre 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 nous poursuivre pour violation de ses droits de brevet, cela pourrait nous exposer à des risques de litige. Tout litige en matière de propriété intellectuelle pourrait également nous contraindre 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 notre technologie brevetée 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 nous pouvons être reconnus coupables 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 nous devons concéder une licence sur la propriété intellectuelle d'un tiers, nous pourrions être tenus de payer des sommes forfaitaires ou des redevances sur ses produits. En outre, si nous sommes tenus d'obtenir des licences sur la propriété intellectuelle de tiers, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir ces licences à des conditions commercialement raisonnables, voire ne pas les obtenir du tout.

Nous pouvons faire l'objet de réclamations de la part de tiers affirmant que nous ou nos employés avons enfreint, détourné ou violé d'une autre manière leurs droits de propriété intellectuelle, ou revendiquant la propriété de ce que nous considérons comme notre propre propriété intellectuelle.

Bien que nous nous efforcions de veiller à ce que nos employés, consultants et conseillers n'utilisent pas les informations exclusives ou le savoir-faire de tiers dans le cadre de leur travail pour nous, nous pourrions faire l'objet de réclamations selon lesquelles nous ou ces personnes avons utilisé ou divulgué la propriété intellectuelle, y compris des secrets commerciaux ou d'autres informations exclusives, d'un quelconque ancien employeur d'une telle personne. Nous pouvons également faire l'objet de réclamations selon lesquelles les brevets et les demandes que nous avons déposés pour protéger les inventions de nos employés, consultants et conseillers, même celles liées à un ou plusieurs de nos produits candidats, appartiennent de plein droit à leur ancien employeur ou à un employeur concomitant. Une action en justice peut être nécessaire pour nous défendre contre ces réclamations.

Si nous ne parvenons pas à poursuivre de telles réclamations ou à nous défendre contre celles-ci, nous pourrions perdre des droits de propriété intellectuelle précieux ou du personnel, en plus de devoir payer des dommages et intérêts. Même si nous réussissons à poursuivre de telles réclamations ou à nous défendre contre celles-ci, les litiges pourraient entraîner des coûts substantiels, retarder le développement de nos produits candidats et constituer une source de distraction pour la direction. Chacun des événements susmentionnés aurait un effet négatif sur nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

12.7. Risques liés aux actions ordinaires

La double cotation de nos actions ordinaires peut avoir un effet négatif sur la liquidité et la valeur des actions ordinaires.

Nos actions ordinaires sont négociées sur Euronext Bruxelles et sur le Nasdaq Global Market. La négociation des actions ordinaires sur ces marchés s'effectuera dans des devises différentes (dollars américains sur le Nasdaq Global Market et € 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 de nos actions ordinaires sur ces deux marchés peuvent différer en raison de ces facteurs et d'autres. Toute baisse du cours de nos actions ordinaires

sur Euronext Bruxelles pourrait entraîner une baisse du prix de négociation des actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market. Les investisseurs pourraient chercher à vendre ou à acheter nos actions ordinaires afin de tirer profit de toute différence de cours 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 ordinaires disponibles pour la négociation sur l'autre bourse. Toutefois, la double cotation des actions ordinaires peut réduire la liquidité de ces titres sur l'un des marchés ou les deux et nuire au développement d'un marché de négociation actif pour les actions ordinaires aux États-Unis.

Nous avons l'intention de conserver tous les fonds disponibles et tous les bénéfices futurs et, par conséquent, votre capacité à obtenir un retour sur votre investissement dépendra de l'appréciation du cours des actions ordinaires.

Nous n'avons jamais déclaré ni payé de dividendes en espèces sur nos actions, et nous avons l'intention de conserver tous les fonds disponibles et tous les bénéfices futurs pour financer le développement et l'expansion de notre activité. Par conséquent, il est peu probable que vous receviez des dividendes sur vos actions ordinaires dans un avenir prévisible et le succès d'un investissement dans des actions ordinaires dépendra de l'appréciation future de leur valeur. Les investisseurs peuvent donc être amenés à vendre tout ou partie des actions ordinaires qu'ils détiennent après une appréciation du cours, qui peut ne jamais se produire, comme seul moyen de réaliser des gains futurs sur leur investissement. Il n'y a aucune garantie que les actions ordinaires prennent de la valeur ou même qu'elles conservent le prix auquel nos investisseurs les ont achetées. Les investisseurs qui recherchent des dividendes en espèces ne devraient pas acheter les actions ordinaires.

Nous ou les tiers dont nous dépendons pouvons être affectés négativement par des conditions politiques générales, des conditions économiques et de marché instables et d'autres événements indépendants de notre volonté, et nos plans de reprise après sinistre et de continuité des activités peuvent ne pas nous protéger de manière adéquate contre un sinistre grave.

Nous sommes de plus en plus exposés aux risques découlant d'une évolution défavorable du marché et des conditions économiques et politiques, tant au niveau national que mondial, y compris les tendances au protectionnisme et au nationalisme, d'autres évolutions défavorables des conditions économiques ainsi que des perturbations des marchés financiers et du crédit au niveau mondial, telles que l'inflation, les défaillances et l'instabilité des systèmes bancaires américains et internationaux, la dégradation de la notation de crédit des États-Unis, la hausse des taux d'intérêt, le ralentissement de la croissance économique ou une récession, et d'autres événements échappant à notre contrôle, comme les catastrophes naturelles, les pandémies telles que le COVID-19 (coronavirus), les épidémies, l'instabilité politique, et les conflits armés et les guerres, y compris le conflit en cours entre la Russie et l'Ukraine, et la guerre entre Israël et le Hamas.

L'augmentation de l'inflation pourrait entraîner une hausse des coûts des matières premières, de la main-d'œuvre, des matériaux et des services, ainsi que d'autres coûts nécessaires à la croissance et à l'exploitation de notre activité, et l'impossibilité de les obtenir à des conditions raisonnables pourrait avoir un impact négatif sur notre situation financière. En outre, les hausses de l'inflation, ainsi que les incertitudes entourant les développements géopolitiques et les perturbations de la chaîne d'approvisionnement mondiale, ont provoqué, et pourraient provoquer à l'avenir, une incertitude économique mondiale et une incertitude quant aux taux d'intérêt. Une incapacité à répondre de manière adéquate à ces risques pourrait avoir un impact négatif important sur notre situation financière, nos résultats d'exploitation ou nos flux de trésorerie. En réponse aux niveaux élevés d'inflation et aux craintes de récession, la Réserve fédérale américaine, la Banque centrale

européenne et la Banque d'Angleterre ont augmenté, et pourraient continuer à augmenter, les taux d'intérêt et à mettre en œuvre des interventions de politique fiscale. Même si ces dernières font baisser l'inflation, elles peuvent également réduire les taux de croissance économique, créer une récession et avoir d'autres effets similaires.

Si les marchés des actions et du crédit se détériorent, tout financement nécessaire par actions ou par emprunt pourrait être plus difficile à obtenir, plus coûteux ou plus dilutif. Une incapacité à obtenir un financement nécessaire en temps voulu et à des conditions favorables pourrait nuire à notre stratégie de croissance, à nos performances financières et au cours de nos actions, et pourrait nous obliger à retarder ou à abandonner nos projets concernant notre activité, y compris nos projets de développement clinique. De plus, les récents développements dans le secteur bancaire pourraient avoir un impact négatif sur nos activités. Nous ne pouvons pas prédire l'impact que la forte volatilité des marchés et l'instabilité du secteur bancaire en général pourraient avoir sur l'activité économique et sur nos activités en particulier. De plus, il existe un risque qu'un ou plusieurs de nos fournisseurs de services actuels, fabricants ou autres tiers avec lesquels nous faisons affaire ne survivent pas à une période économique difficile, y compris la situation mondiale actuelle résultant de la pandémie de COVID-19, le conflit actuel entre la Russie et l'Ukraine, la guerre entre Israël et le Hamas, l'instabilité du secteur bancaire et l'incertitude associée aux conditions économiques mondiales actuelles, ce qui pourrait affecter directement notre capacité à atteindre nos objectifs opérationnels dans les délais et le budget prévus.

Notre centre de recherche et de développement et tous les sites de fabrication sont situés à Tel-Aviv, en Israël. En outre, la majorité de nos employés et certains de nos agents sont des résidents d'Israël. Les conditions politiques, économiques et militaires en Israël, y compris le conflit en cours entre Israël et le Hamas, peuvent dès lors affecter directement nos activités. 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 nos conditions commerciales en général et nuire à nos résultats d'exploitation. Notre assurance commerciale 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, nous ne pouvons pas garantir que cette couverture gouvernementale sera maintenue ou, si elle est maintenue, qu'elle sera suffisante pour nous indemniser entièrement si nous subissons des dommages. Toute perte ou tout dommage que nous subirions pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

Les effets des conditions économiques et politiques actuelles et futures et d'autres événements indépendants de notre volonté sur nous, les patients, nos vendeurs tiers, y compris les sites d'essais cliniques, et nos partenaires pourraient gravement perturber nos opérations et avoir un effet négatif important sur notre activité, nos résultats d'exploitation, notre situation financière et nos perspectives. Si une catastrophe naturelle, une panne d'électricité ou un autre événement survenait et nous empêchait d'utiliser la totalité ou une partie importante de nos sièges, endommagerait des infrastructures essentielles, telles que les installations de fabrication de nos fabricants contractuels tiers, ou perturbait autrement nos activités, il pourrait nous être difficile, voire impossible dans certains cas, de poursuivre nos activités pendant une période de temps importante. Les plans de reprise après sinistre et de continuité des activités que nous avons mis en place peuvent s'avérer inadéquats en cas de catastrophe grave ou d'événement similaire. Nous pourrions être amenés à engager des dépenses importantes en raison de la nature limitée de nos plans de reprise après sinistre et de continuité des activités, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

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 de nos statuts, 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 ordinaires ou d'autres titres donnant droit à de nouvelles actions ordinaires, à moins que ces droits ne soient limités ou annulés par une résolution de l'assemblée générale de nos actionnaires 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 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 ordinaires sont enregistrés ou qualifiés pour la vente en vertu de la législation ou du cadre réglementaire applicable. En particulier, nous pouvons ne pas être en mesure d'établir une exemption d'enregistrement en vertu du U.S. Securities Act, et nous ne sommes pas tenus de déposer une déclaration d'enregistrement concernant ces droits de souscription préférentiels ou les titres sous-jacents, ni de nous 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.

13. Justification de l'application des règles comptables de continuité

Etant donné que le bilan fait apparaître une perte reportée de 157,0 million d'euros, nous confirmons par la présente, en application de l'article 3.6 du Code des Sociétés et Associations, l'application des règles comptables de continuité. Nous estimons que l'application des règles comptables de continuité est justifiée parce que la perte reportée résulte des dépenses importantes de recherche et de développement engagées pour le développement et l'approbation réglementaire du système Genio. D'autres part, la Société peut remplir ses obligations financières lorsque celles-ci arrivent à échéance.

14. Continuité de l'exploitation

La Société a toujours été en déficit et n'a enregistré que des flux de trésorerie négatifs depuis sa création compte tenu des dépenses importantes de recherche et de développement engagées pour le développement et l'approbation réglementaire du système Genio. Au 31 décembre 2023, l'état de situation financière de la Société comprends une perte cumulée de 157,0 millions d'euros et un total d'actifs de 118,4 millions d'euros. Les actifs courants au 31 décembre 2023 s'élèvent à 63,0 millions d'euros, dont 7,7 millions € en trésorerie et équivalents de trésorerie disponibles, et 45,3 millions d'euros de titres négociables, provenant principalement d'offres publiques antérieures.

Le plan d'exploitation actuel de la Société indique qu'elle va continuer à subir des pertes d'exploitation et de générer des flux de trésorerie négatifs via ses activités, au vu de ses dépenses courantes en lien avec la réalisation de ses études cliniques, qui ne seront que partiellement compensées par les activités génératrices de chiffre d'affaires de la Société hors des États-Unis (qui se sont élevées à 4,3 millions d'euros en 2023 dans l'UE). Un important chiffre d'affaires est attendu à la suite du lancement du système Genio aux États-Unis, ce qui dépend de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de la FDA pour le système Genio.

La Société prévoit que sa trésorerie et ses équivalents de trésorerie ainsi que ses titres négociables pourra lui permettre de financer les opérations jusqu'au début du quatrième trimestre de 2024. Pour

répondre aux besoins futurs de fonds de roulement de la Société, la direction explore activement différentes voies de financement incluant l'émission publique ou privée d'actions et le financement par emprunt. Ce financement supplémentaire est crucial pour diverses activités, en particulier le lancement du produit Genio aux États-Unis et la poursuite des projets de recherche et de développement en cours. Toutefois, étant donné que les fonds actuels ne permettent pas de couvrir une période de 12 mois à partir de la date du rapport annuel, cela suscite une incertitude matérielle concernant la continuité de l'exploitation.

Bien que les fonds supplémentaires n'aient pas encore été levés, étant donné le résultat positif de l'essai clinique DREAM, la Société pense pouvoir lever les fonds suffisants pour poursuivre ses opérations pendant au moins 12 mois à compter de la date du rapport annuel sans trop de difficulté.

Les états financiers ci-joints ont donc été préparés en se basant sur l'hypothèse de la poursuite de l'activité de la Société, ce qui présuppose la réalisation des actifs et du règlement des dettes dans le cours normal de ses activités.

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 à la section 15.6.

15.2. Le conseil d'administration

15.2.1. *Composition du Conseil d'Administration*

La Société dispose d'une structure de gouvernance « one tier » dans laquelle le Conseil d'Administration est l'organe de décision ultime. Il a la responsabilité générale de la gestion et du contrôle de la Société, et il est autorisé à prendre toutes les mesures jugées nécessaires ou utiles pour atteindre l'objectif de la Société. Le Conseil d'Administration a tous les pouvoirs, à l'exception de ceux que la loi ou les Statuts réservent à l'assemblée générale des actionnaires. Le Conseil d'Administration agit comme un organe collégial.

En vertu de la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société, le rôle du Conseil d'Administration consiste à poursuivre le succès à long terme de la Société en assurant un leadership entrepreneurial

ainsi que l'évaluation et la gestion des risques. Le Conseil d'Administration décide des valeurs et de la stratégie de la Société, de son appétit du risque et de ses principales politiques.

En vertu du CSA belge et des Statuts, le Conseil d'Administration doit être composé d'au moins trois administrateurs. En vertu de la Charte de Gouvernance d'Entreprise de la Société, le Conseil d'Administration doit être composé de manière à garantir que les décisions sont prises dans l'intérêt de la Société. Sa composition doit être définie sur la base de la diversité, ainsi que la complémentarité des compétences, expériences et connaissances. En vertu des critères énoncés dans le Code 2020, il doit y avoir une majorité d'administrateurs non exécutifs et au moins trois administrateurs indépendants conformément aux critères établis dans le Code 2020. Au 1^{er} janvier 2026, au moins un tiers des membres du Conseil d'Administration devra être du sexe opposé.

Les administrateurs sont élus par l'assemblée générale des actionnaires de la Société. La durée du mandat des administrateurs ne peut pas dépasser quatre ans. Les administrateurs sortants peuvent être réélus pour un nouveau mandat. Les propositions du Conseil d'Administration pour la nomination ou la réélection d'un administrateur doivent se fonder sur une recommandation du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise. Si un poste d'administrateur devient vacant, les administrateurs restants peuvent désigner un successeur pour remplir temporairement ce poste vacant jusqu'à la prochaine assemblée générale des actionnaires.

L'assemblée générale des actionnaires peut révoquer les administrateurs à tout moment.

Le Conseil d'Administration doit se réunir aussi souvent que l'exige l'intérêt de la Société et au moins quatre fois par an, ou à la demande d'au moins deux administrateurs. Les décisions du Conseil d'Administration sont prises à la majorité simple des suffrages exprimés. Si les votes sont serrés, le président du Conseil d'Administration a une voix prépondérante.

À la date du présent rapport annuel, le Conseil d'Administration est composé de huit membres ; l'un de ceux-ci est un administrateur exécutif (le président et directeur général - CEO), les sept autres étant des administrateurs non exécutifs, et cinq de ceux-ci sont des administrateurs indépendants, comme expliqué dans le tableau ci-dessous.

Nom	Poste	Début du mandat	Fin du mandat
Robert Taub	Administrateur non exécutif / Président du Conseil d'Administration	2020	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Jürgen Hambrecht	Administrateur non exécutif indépendant	2020	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Kevin Rakin	Administrateur non exécutif indépendant	2020	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Rita Johnson-Mills	Administrateur non exécutif indépendant	2021	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Virginia Kirby	Administrateur non exécutif indépendant	2022	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Wildman Ventures LLC (représentée par Daniel Wildman)	Administrateur non exécutif indépendant	2023	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Pierre Gianello	Administrateur non exécutif	2020	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024
Olivier Taelman	Administrateur exécutif / CEO	2020	Assemblée générale annuelle des actionnaires de 2024

Les paragraphes suivants présentent de brèves biographies de chacun des administrateurs.

Robert Taub est le fondateur de notre Société ; il préside notre Conseil d'Administration depuis notre création en juillet 2009. Il a également occupé la fonction de directeur général de juillet 2009 à septembre 2016. M. Taub est un chef d'entreprise qui investit dans les secteurs pharmaceutique et médical. Avant de fonder notre Société, il a cofondé et cogéré de 1983 à 1995 Octapharma AG, une société qui développe des protéines issues de plasma humain. Il a également fondé et dirigé Omrix Biopharmaceuticals, Inc. tout au long de son introduction en bourse au NASDAQ et de son acquisition par Johnson & Johnson en 2008. Avant cela, M. Taub a occupé divers postes de direction générale, dans la vente et le marketing chez Monsanto, Baxter Travenol Laboratories et Revlon Health Care Group. M. Taub est titulaire d'un MBA obtenu à l'INSEAD. Il est actuellement le président d'Aya Gold and Silver (TSX : AYA.TO).

Dr. Jürgen Hambrecht, Ph.D a occupé le rôle d'administrateur non exécutif de 2016 à 2017 et a rejoint notre Conseil d'Administration en 2020. Dr. Hambrecht a travaillé pour BASF SE, une entreprise allemande, où il a exercé de nombreuses responsabilités à travers le monde pendant près de 45 ans, et dernièrement en tant que CEO et après président du Conseil de Supervision jusqu'à 2020. Il est notamment membre du Conseil de Supervision de Daimler AG, Daimler Truck AG, Fuchs Petrolub SE, Trumpf SE, Bilfinger SE et de Lufthansa AG. M. Hambrecht est Membre du Conseil de Aya Gold & Silver Inc. (TSX : AYA.TO). Il est titulaire d'un doctorat en chimie de l'université de Tuebingen, Allemagne.

Kevin Rakin occupe le rôle d'administrateur non exécutif depuis juin 2016. Depuis octobre 2013, M. Rakin est cofondateur et associé de HighCape Capital et il apporte plus de 30 ans d'expérience en tant que cadre et investisseur dans le secteur des sciences de la vie. Il a été le président de Shire Regenerative Medicine, Inc. de juin 2011 à novembre 2012. M. Rakin a été président et directeur général d'Advanced BioHealing de 2007 jusqu'à son acquisition par Shire en 2011. Avant cela, il a été cadre en résidence chez Canaan Partners, une société de capital-risque. Jusqu'à sa fusion avec Clinical Data en 2005, M. Rakin était le cofondateur, le président et le directeur général de Genaissance Pharmaceuticals, Inc., une entreprise de pharmacogénomique. Il siège actuellement au Conseil d'Administration d'un certain nombre de sociétés privées ainsi que chez Aziyo Biologics, Inc. (NASDAQ : AZYO), où il officie en tant que président du Conseil, chez Oramed Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ : ORMP) et chez Quantum-SI (NASDAQ : QSI). M. Rakin a obtenu un MBA à l'université de Columbia et un B.Com. (Hons) à l'université du Cap (Afrique du Sud).

Rita Johnson-Mills est administratrice non exécutive depuis août 2021. Depuis janvier 2018, Mme Johnson-Mills est fondatrice et directrice générale de la société de conseil RJM Enterprises et elle apporte ses 30 ans d'expérience directe dans les soins de santé dans le secteur fédéral, public et privé, dont 15 pendant lesquels elle était directement responsable de la rentabilité et de la croissance d'entreprises du secteur de la santé. Elle a occupé le poste de présidente et de directrice générale d'UnitedHealthcare Community Plan du Tennessee d'août 2014 à décembre 2017, après avoir précédemment occupé le rôle de vice-présidente senior, directrice de l'excellence de rendement et de la responsabilisation pour UnitedHealthcare Community & State depuis 2006. Avant cela, elle a occupé le poste de directrice de Medicaid Managed Care pour les centres de Medicare et Medicaid Services et de directrice générale de Managed Health Services Indiana et Buckeye Health Plan, des filiales intégralement détenues par Centene Corporation. Elle est actuellement membre du Conseil d'Administration de Quest Analytics, LLC, Ellipsis Health Inc. et Ownes & Minor, Inc et était membre auparavant du Conseil d'Administration de Brookdale Senior Living Inc. M^{me} Johnson-Mills est titulaire d'un double Master de l'Ohio State University en politique publique et en ressources humaines. Elle est également coach exécutive certifiée Hogan et membre de la section Gouvernance de la National Association of Corporate Directors.

Virginia Kirby est administratrice non exécutive depuis le 8 juin 2022. M^{me} Kirby est actuellement consultante chez Virginia M. Kirby Consulting, une société de consultance stratégique qui fournit des services de conseils en matière de stratégie et d'opérations réglementaires. Elle occupe ce poste depuis avril 2013. En outre, M^{me} Kirby est cadre en résidence pour le responsable de la commercialisation des technologies du Discovery LaunchPad de l'université du Minnesota, et ce depuis mars 2020. Avant d'occuper ces fonctions, elle a été vice-présidente senior des affaires cliniques et réglementaires chez Huinno, Inc. de mars 2016 à octobre 2017, vice-présidente des affaires cliniques et réglementaires chez Apnex Medical, Inc. de 2007 à 2013, et vice-présidente des affaires cliniques et du remboursement chez EnteroMedics, Inc. de 2005 à 2006 et chez ev3, Inc. de 2003 à 2005. Elle a également occupé divers postes de plus en plus importants chez Medtronic, Inc. (NYSE : MDT) de 1997 à 2003 et chez 3M Company (NYSE : MMM) de 1983 à 1996. M^{me} Kirby siège actuellement au Conseil d'Administration de la Minneapolis Heart Institute Foundation, une fondation de recherche et d'éducation cardiovasculaire à but non lucratif. Elle occupe cette fonction depuis avril 2021. M^{me} Kirby est titulaire d'un diplôme de bachelier en science de la parole et de l'audition de l'université du Minnesota, d'un Master en psychoacoustique/audiologie de l'université Purdue et d'un Master en gestion de la technologie de l'université du Minnesota, Carlson School of Management/Institute of Technology.

Wildman Ventures LLC, représentée par Daniel Wildman, occupe le rôle d'administrateur non exécutif depuis le 8 janvier 2023. M. Wildman est actuellement président et directeur général de Wildman Ventures, LLC, une société de consultance stratégique qui fournit des services de conseils à diverses sociétés de dispositifs médicaux et pharmaceutiques. Il occupe ce poste depuis janvier 2019. En outre, M. Wildman est président du Conseil d'Administration de Progenerative Medical, Inc., où il occupe ce poste depuis mars 2022, et il travaille également en tant que conseiller stratégique pour PanTher Therapeutics, Inc depuis février 2022. Avant d'occuper ces fonctions, M. Wildman a occupé divers postes chez Johnson & Johnson (NYSE : JNJ), ou J&J, de 2000 à janvier 2019, où il a dernièrement dirigé l'initiative de stratégie de chirurgie numérique qui vise à développer une stratégie intégrée pour la chirurgie robotique. De 1990 à 2000, M. Wildman a occupé divers rôles dans les domaines de la vente, du marketing, des opérations et de la planification stratégique chez Boston Scientific Corporation (NYSE : BSX). M. Wildman siège au Conseil d'Administration de Urogen Pharma, Ltd. (NASDAQ : URGN) depuis novembre 2022 et a précédemment occupé la fonction de directeur indépendant de Precision Healing, Inc. de juin 2020 à avril 2022. M. Wildman est titulaire d'un diplôme de bachelier en économie de l'université de St. Lawrence.

Pierre Gianello est titulaire d'un doctorat en médecine, occupe le rôle d'administrateur non exécutif depuis 2018 et est un conseiller médical de l'entreprise depuis 2010. Dr. Gianello est le coordinateur général de la recherche du secteur des Sciences de la santé à l'Université Catholique de Louvain, Bruxelles (UCL), et conseiller du vice-recteur à la Recherche et aux relations internationales entre l'UCL et les autres universités internationales pour les programmes d'échange d'étudiants à l'UCL. En 1997, Dr. Gianello a été nommé directeur du laboratoire de chirurgie expérimentale et de transplantation de l'Université Catholique de Louvain ; il a obtenu le titre de professeur titulaire en 2005. Il a été doyen à la recherche de 2006 à 2009 et vice-recteur de 2009 à 2011. Le professeur Gianello est lauréat d'une dizaine de prix scientifiques, incluant le Horlait-Dapsens Foundation (1986), l'Association « Professor Jean Morelle » Award (1989), le « Claude Simon » Award (1989), l'EuroLiver Foundation Prize (2001) et le Saint-Luc « Foundation » (2012). Il est l'auteur de plus de 200 publications dans des revues scientifiques examinées par des pairs. Dr. Gianello s'est vu décerner un doctorat en Médecine, Chirurgie et Obstétrique à l'Université Catholique de Louvain (Belgique) et a complété sa formation post-graduée au Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (États-Unis), dans le Transplant Biology Research Centre dirigé par le professeur David Sachs.

Olivier Taelman occupe le poste d'administrateur exécutif depuis septembre 2020 et de directeur général depuis novembre 2019. M. Taelman a rejoint notre Société en juillet 2019 en tant que directeur commercial et des opérations. Avant de rejoindre notre Société, M. Taelman était vice-président Europe chez Autonomic Technologies, Inc, une entreprise américaine de technologies médicales, où il se concentrait sur l'aspect clinique, l'accès au marché et la commercialisation de la neuromodulation SPG qui traite les patients souffrant de maux de tête sévères. Il a développé des relations solides avec des leaders d'opinion clés dans le monde et a assuré la gestion des relations avec les investisseurs. Avant cela, M. Taelman était directeur commercial de la neuromodulation chez Nevro, Corp. (NYSE : NVRO), une entreprise de neuromodulation où il a dirigé le développement de la structure commerciale européenne de l'entreprise. Avant Nevro, M. Taelman a occupé différents rôles chez Medtronic plc (NYSE : MDT) pendant 10 ans, où il a dirigé le département de neuromodulation pour les pays occidentaux. M. Taelman est titulaire d'un Executive MBA de l'université de Wharton et d'un diplôme de bachelier en biologie et physique de l'université d'Hasselt.

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 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 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 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.

Jürgen Hambrecht, Kevin Rakin, Rita Johnson-Mills, Virginia Kirby et Wildman Ventures LLC (représentée par Daniel Wildman) sont les administrateurs indépendants de la Société.

La Société estime que les administrateurs indépendants (même leurs représentants permanents, le cas échéant) doivent respecter tous les critères du CSA belge et du Code 2020.

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), Jürgen Hambrecht et Wildman Ventures LLC (représentée par Daniel Wildman), 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), Rita Johnson-Mills et Wildman Ventures LLC (représentée par Daniel Wildman). Robert Taub est administrateur non exécutif et président du Conseil d'Administration. Rita Johnson-Mills et Wildman Ventures LLC (représentée par Daniel Wildman) 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 : Pierre Gianello (président), Robert Taub et Virginia Kirby.

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 2023, le Conseil d'Administration a tenu neuf (9) réunions.

Membres du Conseil d'Administration	3 mars 2023	22 mars 2023	23 mars 2023	16 mai 2023	26 juin 2023	8 août 2023	25 sept. 2023	7 nov. 2023	13 déc. 2023
Robert Taub	Présent	Excusé	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Excusé	Présent
Kevin Rakin	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Rita Johnson-Mills	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Virginia Kirby	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Wildman Ventures LLC (Daniel Wildman) (1)	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Pierre Gianello	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Excusé	Présent
Olivier Taelman	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent

(1) membre du Conseil d'Administration depuis le 8 janvier 2023

Réunions des comités du Conseil d'Administration

En 2023, le comité d'audit a tenu quatre (4) réunions.

Membres du comité d'audit	21 mars 2023	15 mai 2023	8 août 2023	6 nov. 2023
Kevin Rakin (président)	Présent	Présent	Présent	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent	Présent	Présent	Présent
Wildman Ventures LLC (Daniel Wildman) (1)	Présent	Présent	Présent	Présent

(1) membre depuis le 8 janvier 2023

En 2023, le comité de rémunération a tenu une (1) réunion.

Membres du comité de rémunération	2 mars 2023
Robert Taub (président) (1)	Présent
Rita Johnson-Mills	Présent
Wildman Ventures LLC (Daniel Wildman) (2)	Présent

(1) président depuis le 8 janvier 2023

(2) membre depuis le 8 janvier 2023

En 2023, le comité de nomination et de gouvernance d'entreprise a tenu une (1) réunion.

Membres du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise	24 avr. 2023
Robert Taub	Présent
Jürgen Hambrecht	Présent
Rita Johnson-Mills (présidente)	Présent

En 2023, le comité scientifique et technologique a tenu trois (3) réunions.

Membres du comité scientifique et technologique	2 mars 2023	15 juin 2023	25 sept. 2023
Robert Taub	Présent	Présent	Présent
Virginia Kirby	Présent	Présent	Présent
Pierre Gianello (président)	Présent	Présent	Présent

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	CFO

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 section 15.2.1.

Loïc Moreau est notre Chief Financial Officer (CFO) 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 2023, deux conflits d'intérêts ont été constatés (voir ci-dessous).

Extrait des résolutions écrites du Conseil d'Administration en date du 13 février 2023 :

« Avant la diffusion de ces résolutions écrites, M. Olivier Taelman a déclaré au Conseil qu'il existe un conflit d'intérêts au sens de l'article 7:96 du CSA. Étant donné que M. Olivier Taelman est administrateur de la Société et que, à ce titre, il affiche un intérêt direct de nature financière à l'égard

du point 1 de l'ordre du jour en vertu duquel sa prime liée à la performance pour 2022 sera déterminée, il ne peut pas participer au vote pour ce point de l'ordre du jour et s'engage à uniquement signer ces résolutions écrites à titre de reconnaissance de ce point de l'ordre du jour.

Par le biais de la signature des présentes résolutions écrites, les autres membres du Conseil déclarent qu'ils n'ont aucun intérêt financier susceptible d'entrer en conflit direct ou indirect avec les décisions prises par le Conseil, au sens de l'article 7:96 du CSA.

Contexte

Il est fait référence à une réunion du comité de rémunération de la Société tenue le 2 janvier 2023 au cours de laquelle la performance de M. Olivier Taelman et de M. Loïc Moreau, respectivement en leur qualité de CEO et de CFO de la Société, a été discutée en vue de déterminer le montant de leur prime basée sur la performance pour l'exercice financier 2022. Le comité de rémunération a proposé de déterminer les primes basées sur la performance de M. Olivier Taelman et de M. Loïc Moreau comme indiqué plus en détail dans les documents de l'Annexe 1 (Proposition de prime pour M. Olivier Taelman) et de l'Annexe 2 (Proposition de prime pour M. Loïc Moreau).

Décisions

1. Établissement de la prime basée sur la performance de M. Olivier Taelman pour l'exercice financier 2022

M. Olivier Taelman ne participe pas au vote concernant ce point et il signe ces résolutions écrites uniquement à titre de reconnaissance de ce point.

Sur recommandation du comité de rémunération, le Conseil a décidé que la prime basée sur la performance de M. Olivier Taelman pour l'exercice financier s'élève à 153.000 EUR, tel qu'expliqué plus en détail à l'Annexe 1 (Proposition de prime pour M. Olivier Taelman). »

Extrait des résolutions écrites du Conseil d'Administration en date du 24 mars 2023 :

« Avant la diffusion de ces résolutions écrites :

- Olivier Taelman (administrateur et CEO de la Société) a déclaré au Conseil qu'il existe un conflit d'intérêts de nature financière au sens de l'article 7:96 du CSA à propos de la réévaluation proposée des warrants précédemment octroyés dans le cadre du plan de Warrants 2021 (point 1 de l'ordre du jour) et de l'octroi de warrants proposé dans le cadre du plan de Warrants 2021 (point 3 de l'ordre du jour). Par conséquent, il ne peut pas participer au vote des points 1 et 3 de l'ordre du jour et s'engage à uniquement signer ces résolutions écrites à titre de reconnaissance de ces points de l'ordre du jour.
- Les autres administrateurs ont discuté et reconnu qu'ils estiment que la réévaluation proposée de 75 % des warrants précédemment octroyés à Olivier Taelman dans le cadre du plan de Warrants 2021 et que l'octroi proposé de 25.000 warrants supplémentaires dans le cadre du plan de Warrants 2021 à Olivier Taelman, dans les deux cas à un prix d'exercice (révisé) établi conformément à la clause 4.3.1 du plan de Warrants 2021, sont justifiés 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, et (b) parce qu'au moment de l'exercice des warrants, Olivier Taelman devra payer le prix d'exercice des warrants en espèces à la Société, ce qui permettra de renforcer les capitaux propres nets et la trésorerie de la Société.

Par le biais de la signature des présentes résolutions écrites, les autres membres du Conseil déclarent qu'ils n'ont aucun intérêt financier susceptible d'entrer en conflit direct ou indirect avec les décisions prises par le Conseil, au sens de l'article 7:96 du CSA.

Résolutions

1. Réévaluation des warrants précédemment octroyés dans le cadre du plan de Warrants 2021 au CEO et établissement du prix d'exercice et d'autres conditions générales relatives aux warrants réévalués

- Approbation de la réévaluation de 75 % des warrants précédemment octroyés à Olivier Taelman dans le cadre du plan de Warrants 2021 au prix le plus faible entre (a) le dernier prix de clôture de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles avant la date d'entrée en vigueur effective de ces résolutions, et (b) le prix de clôture moyen de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles au cours des trente (30) jours précédant la date d'entrée en vigueur effective de ces résolutions (conformément à la clause 4.3.1 du plan de Warrants 2021). Pour les 25 % restants des warrants précédemment octroyés à Olivier Taelman, le prix d'exercice reste inchangé.
- Il a été approuvé que, pour les warrants réévalués, la restriction d'exercice indiquée dans la convention de warrants concernée qui établit que les warrants peuvent uniquement être exercés avant le cinquième anniversaire de la date d'octroi des warrants, doit être modifiée pour établir que les warrants peuvent uniquement être exercés avant le cinquième anniversaire de la date de réévaluation (à savoir la date d'entrée en vigueur effective de ces résolutions).
- Confirmation que toutes les autres conditions générales relatives aux warrants réévalués restent inchangées.

2. (...)

3. Octroi de warrants dans le cadre du plan de Warrants 2021 au CEO et établissement du prix d'exercice et d'autres conditions générales relatives aux warrants octroyés

- Approbation de l'octroi de 25.000 warrants dans le cadre du plan de Warrants 2021 à Olivier Taelman.
- Établissement du prix d'exercice des warrants octroyés au prix le plus faible entre (a) le dernier prix de clôture de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles avant la date d'entrée en vigueur effective de ces résolutions, et (b) le prix de clôture moyen de l'action de la Société sur Euronext Bruxelles au cours des trente (30) jours précédant la date d'entrée en vigueur effective de ces résolutions (conformément à la clause 4.3.1 du plan de Warrants 2021).
- Confirmation que les autres conditions générales des warrants octroyés sont conformes au plan de Warrants 2021. »

15.5. Transactions avec parties liées

En 2023, 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. 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, année 2023 incluse, 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 qu'elle 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 de renforcer 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.
3. Par dérogation à la disposition 7.6 du Code 2020, les membres non exécutifs du Conseil d'Administration ne reçoivent pas systématiquement 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 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 détiendront parfois des actions ou des options sur actions dont la valeur est basée sur celle des actions. Par conséquent, le paiement (régulier) sous la forme d'actions existantes 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.
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 des membres de l'équipe de direction exécutive sont 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 détiendront parfois des actions ou 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.

6. Par dérogation à la disposition 7.12 du Code belge de gouvernance d'entreprise 2020 (le « Code 2020 »), le Conseil d'Administration n'inclut pas, dans les contrats conclus avec le CEO et les autres membres de la direction exécutive, des clauses permettant à la société de récupérer la rémunération variable payée, ou de surseoir au paiement de la rémunération variable, et de préciser les circonstances dans lesquelles il conviendrait d'agir de la sorte, dans la mesure permise par la loi. La Société estime que cette disposition du Code 2020 n'est pas appropriée et adaptée pour prendre en compte les réalités des sociétés du secteur des sciences de la vie qui sont encore en phase de développement. Elle ne considère pas non plus qu'il soit nécessaire, sauf aux fins des dispositions dans la politique de récupération de la rémunération de la Société selon les lois américaines sur les valeurs mobilières applicables, d'appliquer des clauses de récupération car (i) le paiement de la rémunération variable à court terme, basé sur la réalisation d'un ou plusieurs objectifs individuels et d'un ou plusieurs objectifs de la Société fixés par le Conseil d'Administration, n'est effectué qu'à la réalisation de ces objectifs, et (ii) la Société n'applique aucune autre rémunération basée sur la performance ou rémunération variable. En outre, les plans de Warrants ESOP mis en place par la Société contiennent des clauses de « bad leaver » qui peuvent avoir pour conséquence que les options sur actions non exercées, qu'elles soient acquises ou non, deviennent automatiquement et immédiatement nulles et non avenues si l'accord ou toute autre relation entre le détenteur et la (filiale concernée de la) Société est résilié(e) pour « cause ». Nonobstant la position de la Société selon laquelle les warrants ne doivent pas être considérés comme une rémunération variable (lorsqu'ils ne dépendent pas de critères de performance), le Conseil d'Administration estime que ces clauses de « bad leaver » protègent suffisamment les intérêts de la Société et qu'il n'est donc actuellement pas nécessaire de prévoir des dispositions contractuelles supplémentaires donnant à la Société le droit contractuel de réclamer toute rémunération (variable) aux membres de la direction exécutive. Pour ces raisons, il n'existe aucune disposition contractuelle entre la Société et les membres de la direction exécutive qui donne à la Société un droit contractuel de réclamer auxdits cadres toute rémunération variable qui leur serait attribuée.

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 49 % du total de l'effectif de la Société au 31 décembre 2023.

Au niveau du Conseil d'Administration, deux de nos huit membres sont actuellement des femmes. Au 1^{er} 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 susceptibles de percevoir une rémunération basée sur des Actions sous la forme d'un octroi de warrants. De plus, la Société est susceptible d'offrir aux administrateurs non exécutifs, de temps à autre, la possibilité de souscrire des actions nouvellement émises de la Société à un prix de souscription qui peut être considérablement plus faible que la valeur de marché des actions à ce moment, sous réserve des conditions établies dans la politique de rémunération de la Société.

Enfin, les administrateurs non exécutifs ont droit au remboursement des dépenses « out-of-pocket » (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 2023 est incluse dans les tableaux 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 82.000 EUR
	Administrateurs non exécutifs	Rémunération annuelle fixe de 45.000 EUR
	Président du comité d'audit	Rémunération annuelle fixe de 18.000 EUR
	Membres du comité d'audit	Rémunération annuelle fixe de 9.000 EUR
	Présidents du comité de rémunération, du comité de nomination et de gouvernance d'entreprise et du comité scientifique et technologique	Rémunération annuelle fixe de 9.000 EUR
	Membres du comité de rémunération, comité de nomination et de gouvernance d'entreprise et du comité scientifique et technologique	Rémunération annuelle fixe de 4.500 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 dépenses « out-of-pocket » (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; assurance vie (seulement le CEO)
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 depuis 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, 2021 et 2022 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 (f)	Proportion de rémunération variable et fixe
	Rémunération de base	Jetons de présence	Avantages sociaux	Variable sur un an	Variable sur plusieurs années (e)				
Robert Taub <i>Administrateur non exécutif, Président</i>	100 000 (a)	0	27 633 (c)	0	0	0	0	127 633	Fixe : 100% Variable : 0%
Jürgen Hambrecht <i>Administrateur non exécutif</i>	58 500 (a)	0	0	0	0	0	0	58 500	Fixe : 100% Variable : 0%
Kevin Rakin <i>Administrateur non exécutif</i>	63 000 (a)	0	5 593 (c)	0	0	0	0	68 593	Fixe : 100% Variable : 0%
Rita Johnson-Mills <i>Administratrice non exécutive</i>	58 500 (a)	0	5 121 (c)	0	0	0	0	63 621	Fixe : 100% Variable : 0%
Virginia Kirby <i>Administratrice non exécutive</i>	49 500 (a)	0	9 718 (c)	0	0	0	0	59 218	Fixe : 100% Variable : 0%
Wildman Ventures LLC <i>Administrateur non exécutif</i>	58 500 (a)	0	12 778 (c)	0	0	0	0	71 278	Fixe : 100% Variable : 0%
Pierre Gianello <i>- Employé</i>	110 447 (b)	0	567 (d)	0	0	0	0	111 014	
- <i>Administrateur non exécutif</i>	54 000 (a)	0	10 620 (c)	0	0	0	0	64 620	
Pierre Gianello TOTAL	164 447	0	11 187	0	0	0	0	175 634	Fixe : 100% Variable : 0%
Olivier Taelman (*) <i>Administrateur exécutif, CEO</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	

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 fixe répartie selon le tableau suivant :

Rémunération du Conseil 2023											
	Président du Conseil d'Administration	Administrateur non exécutif	Président CA	Membre CA	Président CR	Membre CR	Président CNGE	Membre CNGE	Président CST	Membre CST	Total
Robert Taub	82 000				9 000			4 500		4 500	100 000
Jürgen Hambrecht		45 000		9 000				4 500			58 500
Kevin Rakin		45 000	18 000								63 000
Rita Johnson-Mills		45 000				4 500	9 000				58 500
Virginia Kirby		45 000								4 500	49 500
Wildman Ventures LLC		45 000		9 000		4 500					58 500
Pierre Gianello		45 000						9 000			54 000

Abréviations :

CA = Comité d'audit

CR = Comité de rémunération

CNGE = Comité de nomination et de gouvernance d'entreprise

CST = Comité scientifique et technologique

(b) 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.

(c) Les avantages sociaux se composent du remboursement des dépenses « out-of-pocket » (principalement des frais de voyage et d'hôtel).

(d) Chèques-repas.

(e) La rémunération « variable sur plusieurs années » correspond à l'« excédent de valeur » tel que calculé dans le tableau 4 ci-dessous. Si l'excédent de valeur est négatif, la rémunération variable sur plusieurs années est réputée être zéro.

(f) Les chiffres inclus dans cette colonne peuvent différer des chiffres inclus à la note 32.2 des états financiers consolidés à cause des règles comptables appliquées aux fins des états financiers consolidés.

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 (d)	Rémunération totale	Proportion de rémunération variable et fixe	
	Rémunération de base	Jetons de présence	Avantages sociaux (a)	Variable sur un an (b)	Variable sur plusieurs années (c)					
Olivier Taelman CEO	436 351	NA	36 057	301 500	23 996	0	33 188	831 092	Fixe :	60,84 %
									Variable :	39,16 %
Loïc Moreau CFO	258 877	NA	10 253	183 807	0	0	15 750	468 687	Fixe :	60,78 %
									Variable :	39,22 %

Remarques :

- (*) Les chiffres inclus dans ce tableau peuvent différer des chiffres inclus à la note 32.1 des états financiers consolidés à cause des règles comptables appliquées aux fins des états financiers consolidés.
- (a) Les avantages sociaux sont composés des éléments suivants : voiture de société, ordinateur portable et téléphone portable, indemnités de représentation, assurance maladie, assurance vie (seulement pour le CEO), prime sectorielle et écochèques (seulement pour le CFO) et chèques-repas.
- (b) La rémunération « variable sur un an » correspond au 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. Si l'excédent de valeur est négatif, la rémunération variable sur plusieurs années est réputée être zéro.
- (d) Cotisation déterminée pour le régime de retraite.

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 CEO	Objectifs de la Société : opérationnels	55 %	a)	49 %
			b)	121 275
	Objectifs de la Société : stratégiques/financiers	45 %	a)	89 %
			b)	180 225
Total				301 500

Tableau 3 - Performance (rémunération variable sur un an)					
Loïc Moreau CFO	Objectifs de la Société : opérationnels/stratégiques/financiers	50 %	a)	67 %	
			b)	86 726	
	Objectifs financiers	50 %	a)	75 %	
			b)	97 081	
Total			183 807		

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			Bilan de clôture
							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 <i>Président</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023 8 juin 2027	12,95					25.000
								b) 0	b) 177.500		
									c) 323.750		
									d) -146.250		
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024 14 juin 2028	7,19	0	a) 25.000	a) 0	25.000	
								b) 177.500	b) 0		
							c) 0				
								d) 0			
Jürgen Hambrecht <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023 8 juin 2027	12,95	25.000	a) 0	a) 25.000	0	
								b) 0	b) 177.500		
									c) 323.750		
									d) -146.250		
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024 14 juin 2028	7,19	0	a) 25.000	a) 0	25.000	
								b) 177.500	b) 0		
							c) 0				
								d) 0			

Tableau 4 - Rémunération en options sur actions

Kevin Rakin <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023	12,95	25.000	a)	0	a)	25.000	0
					8 juin 2027			b)	0	b)	177.500	
								c)		c)	323.750	
								d)		d)	-146.250	
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	25.000	a)	0	25.000
					14 juin 2028			b)	177.500	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
Rita Johnson-Mills <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023	12,95	25.000	a)	0	a)	25.000	0
					8 juin 2027			b)	0	b)	177.500	
								c)		c)	323.750	
								d)		d)	-146.250	
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	25.000	a)	0	25.000
					14 juin 2028			b)	177.500	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
Virginia Kirby <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023	12,95	25.000	a)	0	a)	25.000	0
					8 juin 2027			b)	0	b)	177.500	
								c)		c)	323.750	
								d)		d)	-146.250	
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	25.000	a)	0	25.000
					14 juin 2028			b)	177.500	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
Wildman Ventures LLC <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	11.398	a)	0	11.398
					14 juin 2028			b)	80.926	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
	ESOP 2022	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	13.602	a)	0	13.602
					14 juin 2028			b)	96.574	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	

Tableau 4 - Rémunération en options sur actions												
Pierre Gianello <i>Administrateur non exécutif</i>	ESOP 2021	8 juin 2022	14 juin 2023	NA	14 juin 2023	12,95	25.000	a)	0	a)	25.000	0
					8 juin 2027			b)	0	b)	177.500	
								c)		c)	323.750	
								d)		d)	-146.250	
	ESOP 2021	14 juin 2023	12 juin 2024	NA	12 juin 2024	7,19	0	a)	25.000	a)	0	25.000
					14 juin 2028			b)	177.500	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
Olivier Taelman <i>CEO</i>	ESOP 2021	17 sep 2021	17 sep 2024	NA	17 sep 2024	25,31	8.310	a)	0	a)	0	8.310
					17 sep 2026			b)		b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
	ESOP 2021	17 sep 2021	17 sep 2023	NA	17 sep 2021	5,42	8.310	a)	0	a)	8.310	0
					24 mar 2028			b)		b)	61.162	
								c)		c)	45.040	
								d)		d)	16.121	
	ESOP 2021	24 mar 2023	24 mar 2026	NA	24 mar 2023	5,42	0	a)	25.000	a)	6.250	18.750
					24 mar 2028			b)	167.000	b)	41.750	
								c)		c)	33.875	
								d)		d)	7.875	
Loïc Moreau <i>CFO</i>	ESOP 2021	21 fév 2022	21 fév 2025	NA	21 fév 2022	5,42	22.500	a)	0	a)	7.500	15.000
					24 mar 2028			b)	0	b)	34.950	
								c)		c)	40.650	
								d)		d)	-5.700	
	ESOP 2021	21 fév 2022	21 fév 2026	NA	21 fév 2025	17,76	15.000	a)	0	a)	0	15.000
					21 fév 2027			b)	0	b)	0	
								c)		c)	0	
								d)		d)	0	
	ESOP 2021	21 fév 2022	21 fév 2024	NA	21 fév 2023	5,42	15.000	a)	0	a)	7.500	7.500
					24 mar 2028			b)	0	b)	34.950	
								c)		c)	40.650	
								d)		d)	-5.700	
	ESOP 2021	24 mar 2023	24 mar 2026	NA	24 mar 2023	5,42	0	a)	15.284	a)	3.821	11.463
					24 mar 2028			b)	102.097	b)	25.524	
								c)		c)	20.710	
								d)		d)	4.814	

(*) Le prix d'exercice initial était de 25,31 EUR. Le prix d'exercice a été réinitialisé à 5,42 EUR le 24 mars 2023.

(**) Le prix d'exercice initial était de 17,76 EUR. Le prix d'exercice a été réinitialisé à 5,42 EUR le 24 mars 2023.

En plus des informations reprises dans le tableau 4 ci-dessus, au cours de l'année 2023 :

- Aucun des 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 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/ESOP 2022 : 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 2018/ESOP 2020 : sauf indication contraire du Conseil d'Administration : acquisition en trois tranches : 1/3 des options sur actions octroyées est acquis le jour de l'octroi, 1/3 est acquis à la date du premier anniversaire de l'accord d'options sur actions concerné, 1/3 est acquis à la date du second anniversaire de l'accord d'options sur actions concerné.
 - ESOP 2021/ESOP 2022 : sauf indication contraire du Conseil d'Administration : acquisition en quatre tranches : 1/4 des options sur actions octroyées est acquis le jour de l'octroi, 1/4 est acquis à la date du premier anniversaire de l'octroi, 1/4 est acquis à la date du deuxième anniversaire de l'octroi, 1/4 est acquis à la date du troisième anniversaire de l'octroi.
 - ESOP 2021 octroyé aux administrateurs le 8 juin 2022 et le 14 juin 2023 : acquisition en une tranche : toutes les options sur actions octroyées sont acquis à la date du premier anniversaire de l'octroi.
- Exercice des options sur actions :
 - ESOP 2018/ESOP 2020/ESOP 2021/ESOP 2022 : 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 2023, aucune indemnité de départ n'a été due ou payée à un administrateur ou à 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 2023.

15.8.6. Dérogations à la politique de rémunération

Au cours de l'année 2023, aucune dérogation à la politique de rémunération de la Société n'a eu lieu.

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

Comme, 2020 étant la première année prise en compte dans la comparaison).

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 2023, 2022, 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 (*)	2020	2021	2022	2023
Administrateurs non exécutifs				
Rémunération totale (tous les administrateurs non exécutifs collectivement) (**)	383 654	304 097	421 710	552 447
Membres de la direction exécutive				
Rémunération fixe (tous les membres de la direction exécutive collectivement)	516 473	673 152	736 223	790 476
Rémunération variable (tous les membres de la direction exécutive collectivement) (***)	1 666 010	287 381	212 000	509 303
Rémunération totale (tous les membres de la direction exécutive collectivement)	2 182 483	960 533	948 223	1 299 779

(*) Les informations contenues dans ce tableau est dérivé des informations de la section 15.8 (« rapport de rémunération »).

(**) 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, 2022 et 2023 comprend les éléments suivants : la rémunération du Conseil d'Administration versée aux administrateurs (à l'exception, pour éviter toute ambiguïté, du remboursement des dépenses « out-of-pocket »), et le salaire conformément au contrat de travail conclu entre Pierre Gianello et la Société.

(***) En outre, en 2021, 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	2020	2021	2022	2023
Critères de performance financiers (nombre sur le total des critères de performance)	0/2	1/6	1/5	2/6
Critères de performance non financiers (nombre sur le total des critères de performance)	2/2	5/6	4/5	4/6
Bénéfice net (perte nette) (consolidé(e)) (KEUR)	(12 245)	(27 619)	(31 225)	(43 212)

Rémunération annuelle moyenne des employés de la Société

Rémunération moyenne des employés en équivalent temps plein	2020	2021	2022	2023
Employés du groupe consolidé	86 550	90 799	111 699	120 419

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 la « rémunération annuelle des administrateurs et des membres de la direction exécutive », voir tableau ci-dessus) et les membres de la direction exécutive.
- Sur la base du salaire brut des employés (y compris 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	2020	2021	2022	2023
Rémunération la plus élevée des membres de la direction exécutive (*)	1 913 149	730 533	631 184	831 092
Rémunération la plus faible (en équivalent temps plein) des employés	30 587	27 645	21 639	39 910
Ratio rémunération la plus élevée/rémunération la plus faible	62,55	26,43	29,17	20,82

(*) En 2021, 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 et des documents déposés auprès de la SEC aux États-Unis, 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 2023 était la suivante :

Actionnaire	Nombre d'actions déclarées dans le dépôt public le plus récent (1)	% d'actions sur la base du dénominateur au moment de l'événement déclencheur (2)	% d'actions (simulation) sur la base du dénominateur au 31 décembre 2023 (3)
Cochlear Investments Pty Ltd (4)	5 090 779	19,40%	17,75%
Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding UA + Cooperatieve Gilde Healthcare III Sub-Holding 2 UA (5)	3 153 822	14,72%	11,00%
Robert Taub + Robelga SRL (6)	3 390 514	11,99%	11,82%
Together Partnership (7)	2 948 285	10,42%	10,28%
Jürgen Hambrecht	1 047 029	4,89%	3,65%
Resmed Inc. (7)	1 619 756	5,73%	5,65%
Autres (8)	11 423 800		39,85%
Total (dénominateur) au 31 décembre 2023	28 673 985		100,00%

- (1) En raison de transactions qui ne doivent pas être divulguées à Nyxoah ou déposées auprès de la SEC, 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 l'événement qui a déclenché la notification de transparence ou le dépôt auprès de la SEC.
- (3) Pourcentages basés sur le nombre d'actions au moment de l'événement qui a déclenché la notification de transparence ou le dépôt auprès de la SEC, 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) 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 28.673.985 actions de Nyxoah SA en circulation à la fin de 2023, 17.814.212 étaient des actions nominatives et 10.859.773 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 2023, la Société a fait usage du capital autorisé le 30 mars 2023, dans le cadre d'un placement privé.

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 1^{er} 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 € 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 GmbH	Allemagne	Centre de ventes	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 116 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 12 (« Principaux risques et incertitudes ») et à la section 14 (« Continuité de l'exploitation »).

Mont-Saint-Guibert, le 20 mars 2024.

Pour le conseil d'administration.

Olivier Taelman, CEO