

Rapport de gestion du conseil d'administration à l'Assemblée générale des actionnaires de CELYAD SA du 6 mai 2019 sur les états financiers statutaires arrêtés au 31 décembre 2018

Nous avons l'honneur de soumettre à votre approbation les comptes annuels relatifs à l'exercice arrêté au 31 décembre 2018. Les comptes annuels ont été mis à votre disposition et sont annexés au présent document.

1. Événements marquants de 2018

En 2018, Celyad a continué à progresser vers son objectif de développer des thérapies CAR-T (Récepteur antigénique chimérique) différenciées pour le traitement du cancer. Nous avons fait des progrès cliniques constants notamment, dans l'investigation de notre principal candidat clinique CYAD-01, un candidat CAR-T autologue basé sur le récepteur du Natural Killer Group 2D (NKG2D), pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et du cancer colorectal métastatique (CRC). CYAD-101, notre premier candidat allogénique dont le génome n'est pas modifié, co-exprime le récepteur NKG2D avec notre molécule inhibitrice TIM exclusive dans le traitement du CRC, est en phase 1 depuis fin 2018.

Les données préliminaires du CYAD-01 dans l'étude de phase 1 THINK (Therapeutic Immunotherapy with CAR-T NKG2D) pour le traitement de la LMA r/r et du CRC montrent que CYAD-01 est bien toléré avec une activité clinique encourageante en tant que monothérapie (sans chimiothérapie préalable). De plus, les données continuent de valider l'utilisation du récepteur NKG2D dans les thérapies CAR-T ciblant les ligands de stress sur les tumeurs hématologiques et solides.

En avril, Celyad a rapporté la publication d'un article dans la revue *Haematologica* intitulé "NKG2D-based Chimeric Antigen Receptor Therapy Induced Remission in a Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Patient". L'article a été rédigé par les chercheurs du Moffitt Cancer Center and Research Institute et par l'équipe scientifique de la Société. La publication détaille la première rémission morphologique complète observée suite à un traitement avec des cellules T génétiquement modifiées chez un patient atteint de LMA récidivante et réfractaire sans préconditionnement de l'étude de Phase 1 THINK.

Les données de l'essai THINK ont été présentées à plusieurs conférences médicales importantes en 2018, notamment en novembre à la 33e assemblée annuelle de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) et en décembre à la 60e assemblée annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). Lors de la conférence ASH, les résultats intermédiaires de l'étude ont été divulgués lors d'une présentation orale qui a mis en évidence que trois patients sur huit (38 %) atteints de LMA r/r traités par CYAD-01 sans chimiothérapie préalable et évaluables selon le protocole ont présenté une réponse complète (CRh/CRi).

1.1 Faits marquants opérationnel

Développement Clinique en oncologie

Fin 2018, l'essai THINK dans les tumeurs hématologiques a été modifié pour ajouter une cohorte afin d'évaluer un schéma posologique plus fréquent de CYAD-01 sans chimiothérapie préalable pour le traitement de la LMA r/r. La cohorte (appelée cohorte 10) évaluera six injections de CYAD-01 sans préconditionnement pendant plus de deux mois d'administration. Le premier cycle (induction) comprendra trois injections de CYAD-01 espacées d'une semaine, tandis que le deuxième cycle (consolidation) comprendra trois injections de CYAD-01 espacées de deux semaines. Tous les patients de la cohorte 10 recevront 1 milliard de cellules par injection.

En octobre, Celyad a recruté le premier patient de l'étude de Phase 1 DEPLETHINK. L'essai ouvert à doses croissantes, évaluera une seule injection de CYAD-01 après un traitement avec le schéma de préconditionnement standard de cyclophosphamide (300 mg/m²) et de fludarabine (30 mg/m²), ou CyFlu, chez des patients atteints de LMA r/r. En décembre 2018, Celyad a rapporté les premières données de la Cohorte 1 de l'étude, dans laquelle l'administration de CYAD-01 après le CyFlu a été bien tolérée, sans aucune toxicité limitant la dose observée, ni effets indésirables de grade 3 ou supérieur liés au traitement.

En ce qui concerne notre programme de tumeurs solides avec CYAD-01, la Société a annoncé en mai l'injection réussie des premiers patients de l'étude SHRINK évaluant la sécurité et l'activité clinique du CYAD-01 administré en concomitance avec la chimiothérapie FOLFOX chez des patients atteints de CRC. En novembre, Celyad a rapporté que le traitement concomitant de CYAD-01 avec la chimiothérapie FOLFOX dans la première cohorte de l'étude a été bien toléré, sans événements indésirables graves (SAEs), ni d'augmentation du taux d'évènements indésirables liés au traitement. En février 2018, l'essai THINK pour le traitement du CRC a été modifié pour inclure une cohorte appelée THINK CyFlu afin d'évaluer une seule injection de CYAD-01 après l'administration du CyFlu. Les données initiales de la cohorte ont montré que le traitement par CYAD-01 après CyFlu était bien toléré, sans événements indésirables graves, ni d'augmentation du taux d'évènements indésirables liés au traitement. De plus, des données translationnelles préliminaires suggèrent une amélioration de l'expansion cellulaire du CYAD-01 induite par le préconditionnement avec CyFlu.

Enfin, en décembre 2018, Celyad a initié l'étude alloSHRINK, une étude ouverte évaluant le CYAD-101, un traitement allogénique CAR-T dont le génome n'est pas modifié, administré en concomitance avec de la chimiothérapie FOLFOX chez les patients atteints de CRC non opérables.

Propriété intellectuelle

Le brevet américain n° 9.181.527 de Celyad relatif aux cellules T humaines déficientes en récepteur de lymphocytes T (TCR) qui exprime un récepteur d'antigène chimérique (CAR) est un brevet phare dans le domaine des CAR-T allogéniques. Ce brevet a été remis en cause, sans succès dans le passé, mais n'a plus été contesté en 2018. En prenant appui sur cette critique, Celyad a obtenu plusieurs nouveaux brevets dans ce portefeuille, à savoir des brevets portant sur des cellules T primaires allogéniques qui sont conçues pour être déficientes en récepteurs TCR et pour exprimer un CAR, et des méthodes d'utilisation de ces derniers. Au total, 4 nouveaux brevets ont été délivrés fin 2017 et en 2018, ce qui fait un total de 7 brevets allogéniques américains, avec plusieurs autres demandes en cours tant aux Etats-Unis qu'à l'étranger. Ceci consolide ainsi la position de Celyad en matière de propriété intellectuelle dans le domaine des CAR-T allogénique et renforce son portefeuille de propriété intellectuelle couvrant les éléments clés de la chaîne de production des cellules allogéniques CAR-T déficientes en récepteurs TCR.

Faits marquants d'entreprise et financier

En 2018, Celyad a implémenté avec succès un procédé de production modifié du CYAD-01 qui comprend l'utilisation d'un anticorps monoclonal (mAb) qui inhibe l'expression du NKG2D à la surface des cellules T pendant la production. Le processus de mAb a permis d'obtenir un rendement significativement plus élevé en nombre de cellules pour la production du CYAD-01 et a été utilisé dans tous les essais cliniques en 2018, y compris THINK, DEPLETHINK et SHRINK, ainsi que dans l'essai alloSHRINK pour CYAD-101.

En octobre, la Société a annoncé un accord exclusif avec Horizon Discovery Group plc pour l'utilisation de sa technologie shRNA afin de générer une plateforme allogénique de nouvelle génération, dont le génome n'est pas modifié pour les thérapies CAR-T. Les premiers résultats d'études précliniques *in vitro* publiés en novembre ont démontré la polyvalence potentielle de la technologie de shRNA, compte tenu d'une dégradation comparable du complexe TCR/CD3 dans les cellules T par rapport au gène des cellules T modifié avec CRISPR/Cas9.

En mai, Celyad a clôturé avec succès un placement d'actions internationales pour un produit brut d'environ 46,1 millions d'euros. A fin 2018, la Société disposait d'une trésorerie, d'équivalents de trésorerie et de placements à court terme de 49,7 millions d'euros qui devraient être suffisants pour financer les investissements opérationnels de la Société jusqu'à mi-2020.

Evènements importants survenus après la clôture de l'exercice

Il n'y a pas eu d'évènements majeurs survenus après le 31 décembre 2018.

2. COMMENTAIRES SUR L'ÉVOLUTION DES AFFAIRES, DU BILAN ET DU COMPTE DE RÉSULTATS

Au 31 décembre 2018, les principaux postes du bilan et du compte de résultats des comptes statutaires sont les suivants :

Actif (Total €101.479.506)

a. Immobilisations Incorporelles (Total €35.054.454)

Les immobilisations incorporelles se composent au 31 décembre 2018 :

- Des actifs de propriété intellectuelle relatifs à la technologie CAR-T. En effet, en mars 2018, tous les actifs et passifs de la société Oncyte LLC ont été transférés vers Celyad SA ce qui a résulté dans la dissolution de Oncyte LLC qui détenait la plate-forme d'actifs de propriété intellectuelle relatifs à la technologie CAR T (actifs dans le domaine de l'immuno-oncologie en stade pré-clinique ou clinique). La plateforme de technologie des CAR-T transférée a une valeur nette au 31 décembre 2018 de €34.111.950.
- D'une licence exclusive sur la plate-forme shRNA. En décembre 2018, la société a conclu un accord de licence exclusif d'une valeur de \$1.0 million avec Horizon Discovery, ceci en vue d'utiliser la plate-forme shRNA permettant de développer des thérapies CAR-T de nouvelle génération. Cette licence est amortie sur une période résiduelle de 10 ans, correspondant à la durée de vie résiduelle de la propriété intellectuelle, protégée sur 20 ans, dont le premier brevet a été déposé en 2008. Au 31 décembre 2018 la valeur nette de cette licence s'élève à €875.377.

- De la valeur résiduelle de la capitalisation des frais internes de recherche et développement des projets C-Cath_{ez}.

Depuis 2013, les frais de recherche sont capitalisés et amortis la même année afin de pouvoir bénéficier du crédit impôt recherche et développement. Les frais de recherche du projet NKR-T de 2018 sont portés l'actif et amortis entièrement pour un montant total de €18.598.125 en 2018.

b. Immobilisations Corporelles (Total €2.039.280)

Les immobilisations corporelles se composent, d'une part, de matériel de laboratoire réparti entre les laboratoires de production des lots cliniques et les laboratoires de recherche et développement, et d'autre part, de matériel divers et aménagements de bureaux.

En 2018, les investissements effectués portaient essentiellement sur des équipements de laboratoire.

c. Immobilisations Financières (Total €9.744.574)

Les immobilisations financières se composent au 31 décembre 2018 des éléments suivants ;

- Participation financière dans la société Biological Manufacturing Services SA (acquise à 100% en mai 2016) pour un montant de €2.122.148.
- Créance sur la filiale Celyad Inc d'un montant de €7.408.686.
- Garanties payées au secrétariat social et aux bailleurs des locaux occupés à Mont-Saint-Guibert.

En mars 2018, la dissolution de la société Oncyte LLC résultant en un transfert des actifs et passifs de cette société vers Celyad SA a engendré l'élimination au 31 décembre 2018 de la participation financière dans Oncyte LLC pour un montant de €13.213.894

d. Actifs circulants (Total €54.641.197)

Les actifs circulants se composent principalement :

- Des avoirs en banque pour €39.528.751 et de dépôts à terme pour €8.558.952.
- D'un crédit d'impôts pour recherche et développement de €4.009.323 résultant de l'activation des frais de recherche et développement les années de revenus 2013 à 2018.
- D'actions détenues sur la société Mesoblast pour une valeur de €638.541
- D'autres créances à court terme dont un crédit TVA de €255.368 remboursé au cours du premier trimestre 2019 ainsi que d'un crédit d'impôt d'un montant de €367.606 résultant du remboursement du précompte mobilier versé à la source.

Depuis sa création, la Société a contracté de nombreuses conventions d'avances récupérables (financement non-dilutif) avec la région Wallonne. À fin décembre 2018, il reste une convention ouverte qui concerne le programme de développement en cours, à savoir la convention n°7685 « Etude de Phase Ib NKR-2 » pour un solde à recevoir de €1.44 millions.

Passif (Total €101.479.506)

e. Capitaux propres (Total €89.943.674)

Le capital de la société s'élève à €41.552.615 et est entièrement libéré. Le 14 mai 2018, le capital social de la société a été augmenté de €7.203.600 par apport en numéraire.

Il y également eu une augmentation de capital de par l'exercice de warrants émis par la Société pour €11.880.

Au 31 décembre 2018, les primes d'émission s'élèvent à €220.678.055.

f. Dettes à plus d'un an (Total €2.166.341)

Les dettes à plus d'un an sont composées principalement :

- Des montants dû à la Région Wallonne en vertu des conventions 5915, 6633 et 7027 relatives à C-Cath_{ez}, et 7502 relative à la plate-forme CAR T pour un total de €1.396.200.
- Des leasings financiers et emprunt bancaire contractés pour financer le matériel de laboratoire pour un montant de €652.032 et les aménagements de bureaux pour un montant de €118.110.

g. Dettes à un an au plus (Total €9.369.032)

Les dettes à un an au plus sont composées de la partie échue en 2019 des leasings financiers, des dettes fournisseurs et des dettes sociales non échues.

Ce poste comprend également la partie à court terme des montants à rembourser à la Région Wallonne sur base des conventions existantes et pour lesquelles la société a confirmé à la Région sa volonté d'exploiter les résultats des recherches subventionnées.

Compte de résultats

a. Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation (Total €22.677.279).

Ce montant est composé des éléments suivants :

- Les montants des frais de recherche et développement portés en compte « Production Immobilisée » et capitalisés à l'actif du bilan en immobilisations incorporelles pour €18,6 millions,
- Les montants financés par la DGO6 en remboursement de dépenses opérationnelles éligibles et reprises dans la convention d'avance récupérable n°7685 relative à la plate-forme CAR T pour un montant de € 1,2 million,
- Le revenu des refacturations à ONO pour un montant de € 0,7 million,
- Le revenu de licence perçu en actions de Mesoblast et relatif à l'accord de licence signé en mai 2018 pour \$1.0 million (€0,8million).

b. Charges opérationnelles (Total €56.505.192)

Les charges opérationnelles se répartissent comme suit :

- Approvisionnements et marchandises pour €3.679.610, essentiellement relatifs à l'achat de consommables utilisés en recherche et développement ;
- Services et biens divers pour €21.929.720. Ce poste reprend toutes les dépenses opérationnelles en dehors des salaires. Ce montant inclut tous les couts de sous-traitance des départements de 'Recherche et Développement' et 'Manufacturing'. L'augmentation de ce poste s'explique principalement par les frais et commissions payés suite à l'augmentation de capital du mois de mai 2018 ;
- Rémunérations et charges sociales pour €7.600.167 en augmentation de 10% par rapport à l'année passée. Il y a 84 travailleurs en poste au 31 décembre 2018 contre 74 à fin 2017 ;
- Amortissements sur immobilisations corporelles et incorporelles pour €22.250.470 La croissance de ce poste en 2018 s'explique par l'amortissement des frais de recherche encourus en 2018 du programme CAR-T pour €18.598.125, ainsi que la charge d'amortissement de la plate-forme de technologie CAR T (Oncyte LLC) pour €2.947.973 ;
- Autres charges opérationnelles pour €1.043.231. Ce poste est principalement composé de la constitution d'une dette envers la Région Wallonne pour la convention 7502 suite à la notification de la décision d'exploitation (€600.000), et d'une charge de remboursement dû suite à un trop perçu de €412.500.

c. La perte opérationnelle de l'exercice sous-revue s'élève à €33.827.913 contre €74.042.110 à fin 2017.

d. En 2018, les produits financiers s'élèvent à €1.761.957, principalement composés d'intérêts sur la position de trésorerie de l'entreprise, d'intérêts provisionnés sur la créance détenue envers la filiale Celyad Inc., et d'écarts de change. Les charges financières s'élèvent quant à elles à €2.673.713 et se composent principalement de l'écart de change de € 2.002.382 lié à la dissolution de la société Oncyte LLC et de l'élimination des positions inter compagnies. La perte financière, définie comme le solde entre les produits et les charges financières s'élève à €911.756.

e. La perte nette avant imputation de l'impôt sur les résultats s'élève €34.739.670 (en excluant le crédit d'impôt recherche et développement) et à une perte totale de €30.730.347 (crédit d'impôt inclus)

3. PRINCIPAUX RISQUES ET INCERTITUDES

3.1 Gestion du risque

La gestion du risque est un élément important pris en compte lors de la définition de la stratégie de la Société. Elle joue un rôle clé dans la réalisation des objectifs définis par le Conseil d'Administration. Le Conseil d'Administration est responsable de la détermination des risques associés aux activités de l'entreprise et de l'évaluation des systèmes d'audit interne. Pour ce faire, le Conseil d'Administration se repose partiellement sur l'Equipe du Management Exécutif.

Les systèmes d'audit interne jouent un rôle central dans la gestion des risques et des activités de la Société. Afin d'assurer la mise en œuvre et l'exécution des stratégies définies par le Conseil d'Administration, la Société a mis en place des systèmes de gestion des risques et des contrôles internes. Le système d'audit interne repose sur piliers suivants :

- Le respect de et la formation sur les règles internes de la société, en compris mais pas exclusivement le Code de Conduite, les Procédures Standard d'Opérations, ou les règles relatives à certaines matières comme la protection des données personnelles, les systèmes informatiques, le cycle de vie des contrats, les conflits d'intérêts, les cadeaux et les dons, la gestion de crise ;
- L'organisation de la Société et ses valeurs ;
- L'environnement réglementaire qui entoure ses activités avec le support d'avocats externes ;
- L'analyse permanente des risques ;
- Les audits effectués par les départements Qualité et Finance ;
- Les contrôles, la supervision et les mesures et actions correctives.

L'objet de tous ces systèmes est la gestion efficace et effective des risques importants auxquels est exposée la Société. Ils sont définis afin d'assurer :

- Un monitoring précis de la réalisation de la stratégie de la Société à court et long terme ;
- La continuité de la Société par une évaluation constante des performances opérationnelles et financières de la Société.

3.2 L'organisation de la Société et ses valeurs

L'organisation de la Société, ses valeurs et l'environnement réglementaire qui entoure ses activités constituent la base de toute la structuration de l'audit interne. L'audit interne est composé de règles formelles et informelles sur lesquelles repose le fonctionnement de la Société.

L'organisation englobe les éléments suivants :

- La mission de la Société : « *Nous apportons des thérapies innovantes et pionnières au patient souffrant de maladie mettant en jeu le pronostic vital* ».
- Les valeurs de la Société : *Ensemble, Chaque Seconde Compte, Rendre Possible l'Impossible, Passion et Amusement, Qualité*.
- « *La Société que tous les autres aspirant à devenir* » est notre credo.
- Les employés et consultants : jusqu'à présent, la Société est parvenue à attirer et retenir des employés qualifiés, motivés par et engagés dans le projet de la Société. La passion, la proactivité, l'esprit d'ouverture, l'engagement, la confiance et l'intégrité sont des points communs de tous nos collaborateurs. Nous demandons à tous nos employés et consultants de gérer les moyens de l'entreprise avec bons sens, diligence et intégrité.
- Le Conseil d'Administration, en ce compris le Comité de Nomination et de Rémunération et le Comité d'Audit. Référence est faite à la section Gouvernance d'Entreprise ;
- Les administrateurs indépendants non-exécutifs : ces administrateurs apportent leur savoir et expérience au profit de la Société, et contribuent à la gestion efficace de la Société ;
- L'Administrateur délégué à la gestion journalière de l'entreprise (« CEO »), aidé des autres membres de l'Equipe du Management Exécutif ;
- L'ensemble des procédures internes : la Société a établi un Code de Conduite Professionnelle et d'Ethique et un ensemble de règlements et procédures qui régulent l'ensemble des activités de la Société ;
- L'environnement externe : la Société opère dans un environnement hautement réglementé (GMP, GCP, etc).

Le respect et l'application de toutes ces normes est essentiel au bon fonctionnement de la Société ;

Les organes de gestion de la Société s'assurent régulièrement de l'évaluation de l'organisation de l'entreprise, de ses valeurs et du respect des contraintes liées à l'environnement régulé.

3.3 L'analyse des risques

Le Conseil d'Administration définit la stratégie de la Société, les lignes directrices des procédures internes et son profil de risques. Le Conseil est, en outre, responsable de l'évaluation et de la gestion du risque, afin d'assurer le succès à long terme du projet entrepris. L'Equipe du Management Exécutif est, quant à elle, responsable du développement et de la mise en place de systèmes qui identifient, évaluent et gèrent les risques du projet.

La Société a défini ses objectifs en quatre catégories :

- Les objectifs stratégiques ;
- Les objectifs opérationnels ;
- Les objectifs financiers ;
- Le respect des règles, des législations et des procédures internes.

Lorsque le Conseil d'Administration a défini les objectifs de la Société, ils sont communiqués à tous les départements, services et collaborateurs de la Société. Des évaluations régulières au sein des différents départements et services sont effectuées en cours d'année pour veiller à la bonne réalisation de ces objectifs. En fin d'année, l'Équipe de Management Exécutif effectue une évaluation des performances et initie une revue de ces performances au sein des départements et services de l'entreprise.

L'identification des risques consiste à examiner les facteurs qui pourraient influencer les objectifs définis. Des facteurs internes et externes peuvent influencer sur la réalisation de ces objectifs :

- Des facteurs internes : ils sont intimement liés à l'organisation interne et peuvent avoir différentes origines (changement de la structure organisationnelle, des équipes et des systèmes d'information (ERP)) ;
- Des facteurs externes ; ils peuvent être la conséquence du changement du contexte économique et financier, de règlements ou législations, ou de la concurrence.

Au-delà des risques classiques associés aux sociétés industrielles, l'Equipe du Management Exécutif a identifié les facteurs de risques spécifiques au projet. Ils sont présentés ci-après.

3.3.1 Risques liés à notre position financière et au besoin de capitaux supplémentaires

Celyad a encouru des pertes nettes pour chaque période depuis sa création et prévoit d'encourir de nouvelles pertes nettes dans le futur.

La Société n'a pas réalisé de profit et a encouru des pertes pour chaque période depuis sa création. Pour les exercices se terminant les 31 décembre 2018, 2017 et 2016, la Société a subi une perte de respectivement 38,5 millions d'euros, 56,4 millions d'euros et 23,6 millions d'euros. Au 31 décembre 2018, la Société a une perte reportée s'élevant à 218,6 millions d'euros. La Société prévoit une augmentation de ces pertes puisqu'elle engagera de nouvelles dépenses en matière de Recherche et Développement et des dépenses connexes relatives aux prestations en cours ; qu'elle poursuit les études précliniques et essais cliniques de ses produits candidats ; qu'elle développera ses capacités de production et qu'elle engagera du personnel pour soutenir le développement des produits candidats et pour renforcer la gestion de ses systèmes opérationnels, financiers et d'information.

Les principaux actifs de la Société sont ses droits de propriété intellectuelle concernant des technologies qui n'ont encore conduit à la commercialisation d'aucun produit. Celyad n'a jamais été bénéficiaire et n'a jamais commercialisé aucun produit (pharmaceutique).

Dans l'éventualité où la Société parviendrait à commercialiser un ou plusieurs de ses produits candidats, elle prévoit d'encourir de nouvelles pertes dans un avenir proche en raison des dépenses substantielles liées à ses activités de Recherche et Développement visant à développer ses technologies. Plus précisément, la Société prévoit l'augmentation substantielle de ses dépenses sur base des éléments potentiels suivant :

- La poursuite de ses activités de Recherche et Développement (pré)cliniques de ses produits candidats ;
- L'extension de la gamme d'indications thérapeutiques de ses études cliniques actuelles relatives aux produits candidats ;
- La mise en route de nouvelles études précliniques et de nouveaux essais cliniques relatifs aux produits candidats existants ou à venir ;
- Le développement futur du processus de fabrication de ses produits candidats ;
- La collaboration avec de nouveaux fabricants et fournisseurs ou remplacement de ceux existants ;

- L'obtention des autorisations réglementaires et des autorisations de mise sur le marché pour les produits candidats ayant passé les phases cliniques avec succès ;
- L'établissement des infrastructures de vente, de marketing et de distribution en vue de la commercialisation des produits pour lesquels la Société aura obtenu l'autorisation de mise sur le marché, dans l'Union Européenne et aux États-Unis ;
- Les paiements en rapport avec la réalisation d'étapes importantes et autres paiements divers, résultant d'accords de licence ;
- Le maintien, la protection et l'extension du portefeuille de droits intellectuels.

La Société pourrait également être confrontée à des dépenses, des difficultés, des complications et des retards imprévisibles ou à d'autres facteurs inconnus pouvant affecter ses activités. L'ampleur de ses pertes nettes futures dépendra du taux de croissance futur de ses dépenses et de sa capacité à générer des revenus.

Les pertes antérieures et futures ont eu et auront un impact négatif sur les détenteurs de parts et sur le fonds de roulement de la Société. En outre, les pertes nettes encourues par la Société peuvent varier de manière significative de trimestre en trimestre et d'année en année. Dès lors, la comparaison de résultats opérationnels par période peut ne pas constituer une indication fiable des performances futures de la Société.

La Société pourrait avoir besoin de financements additionnels importants qui ne soient pas disponibles dans des délais acceptables au moment requis.

Les opérations de la Société ont nécessité la levée d'importants montants de liquidités depuis sa création. La Société prévoit de dépenser des montants conséquents pour poursuivre le développement clinique de ses produits candidats, en ce compris les essais cliniques en cours et planifiés pour CAR-T NKG2D et tout autre produit candidat futur. En cas d'approbation, la Société devra obtenir des financements complémentaires importants pour le lancement et la commercialisation des produits candidats.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 40,5 millions d'euros de trésorerie et 9,2 millions d'euros de placements à court terme. La Société estime que ce montant permettra de financer ses opérations pour les 12 prochains mois à dater de du bilan. Cependant, et dépendant de circonstances indépendantes de sa volonté, la Société pourrait devoir augmenter ses dépenses, et ce, plus rapidement qu'elle ne l'aurait prévu. La Société pourrait devoir requérir davantage de capital pour couvrir le développement et la commercialisation de ses produits candidats et pourrait même devoir lever de nouveaux capitaux à court terme si la Société décidait de croître plus rapidement qu'elle ne l'avait anticipé.

La capacité de la Société à se procurer des financements supplémentaires sera fonction des conditions financières et économiques, de l'état des marchés et d'autres facteurs sur lesquels elle peut n'avoir que peu de prise, voire aucune, et la Société ne peut garantir qu'elle pourra disposer de ces fonds supplémentaires au moment voulu et à des conditions commerciales raisonnables. Si elle n'a pas accès aux fonds nécessaires, la Société devra éventuellement conclure des accords de collaboration ou de licence pouvant impliquer une réduction ou une renonciation à des droits importants sur ses programmes de recherche et produits candidats, la concession de licences sur ses technologies à des partenaires ou tiers, ou la signature de nouveaux contrats de collaboration dont les modalités pourraient lui être moins favorables que s'ils avaient été signés dans un contexte différent. Si les financements voulus ne sont pas accessibles à des conditions commerciales acceptables au bon moment, la Société pourra devoir reporter, réduire ou annuler le développement ou la commercialisation de tout ou partie de ses programmes de recherche et produits candidats, ou renoncer à exploiter de nouveaux débouchés.

Toute nouvelle levée de capital peut occasionner la dilution de nos actionnaires existants, restreindre nos activités ou nous contraindre à renoncer à certains droits sur nos produits candidats ou nos technologies.

La Société pourrait chercher un financement additionnel par le biais d'une combinaison d'offres en capital, de financements par emprunts bancaires, de collaborations et/ou de contrats de licence. Toute levée de capital supplémentaire par le biais de l'émission d'actions ou d'obligations convertibles dilue la participation des actionnaires existants et qu'en outre ces levées de fonds peuvent prévoir la liquidation des titres ou l'octroi de droits préférentiels susceptibles d'avoir un impact négatif sur les droits des actionnaires. La souscription d'un emprunt et/ou l'émission de titres de participation peuvent impliquer des obligations de paiement fixes et certains engagements additionnels restrictifs, comme les limitations de notre capacité à contracter des emprunts supplémentaires et/ou à émettre des titres additionnels, ainsi que limiter notre capacité à acquérir ou à donner en licence des droits de propriété intellectuelle et d'autres restrictions opérationnelles susceptibles d'avoir un impact négatif sur notre capacité à mener nos activités. En outre, l'émission de titres supplémentaires ou la possibilité d'une telle émission peut entraîner la baisse du cours de l'action. Si nous nous engageons dans des collaborations et/ou des contrats de licence destinés à lever du capital, nous pourrions être contraints d'accepter des conditions défavorables, y compris la renonciation à des droits sur les produits candidats ou l'octroi de licences à des tiers à des conditions défavorables, alors qu'idéalement nous pourrions chercher à développer ou commercialiser nous-mêmes les produits candidats ou nous réserver des collaborations futures éventuelles qui nous permettent de bénéficier de conditions plus favorables.

Nous pourrions être exposés à des risques de change significatifs

Nous engageons une partie de nos dépenses, et nous pourrions dans le futur générer des revenus dans des devises autres que l'euro, en particulier, le dollar US. Par conséquent, nous sommes exposés à un risque de change comme nos résultats, nos opérations et nos flux de trésorerie sont soumis à la fluctuation des taux de change des devises étrangères. Actuellement nous ne sommes pas engagés dans des transactions de couverture pour nous protéger contre l'incertitude des taux de change futurs en particulier entre les devises étrangères et l'euro. Par conséquent, par exemple, une augmentation de la valeur de l'euro contre le dollar US pourrait avoir un impact négatif sur nos revenus et bénéfices si nos revenus et bénéfices en dollar US, le cas échéant, sont traduits en euros à une valeur réduite. Nous ne pouvons pas prédire l'impact de la fluctuation des devises, et la fluctuation des devises dans le futur peut affecter négativement notre condition financière, le résultat de nos opérations et notre trésorerie.

3.3.2 Risques liés au développement de produit, à l'approbation réglementaire et à la commercialisation

Nous sommes fortement dépendants de l'autorisation réglementaire du CYAD-01 aux États-Unis et en Europe, et du succès commercial de ce produit, qui tous deux peuvent ne pas se produire.

Nous sommes une société biopharmaceutique de stade clinique, ne disposant pas de produits autorisés par les autorités réglementaires ou disponibles à la vente. Nous pourrions ne pas être capables de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou nous pourrions cesser certaines de nos opérations, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur nos affaires. Le 22 décembre 2017, nous avons notifié à la Région Wallonne notre décision de ne pas poursuivre l'exploitation du programme C Cure et les travaux de recherches financés par les avances récupérables de la Région Wallonne. La Société a justifié sa décision par son intention de focaliser sa stratégie et ses ressources sur ses programmes d'immuno-oncologie et le fait que nous n'ayions pas pu identifier un partenaire pour poursuivre le développement du programme C Cure.

A ce jour, nous avons généré des revenus limités et nous n'envisageons pas dans un proche avenir de générer des revenus issus de la vente de produits. Par conséquent, le succès à venir de notre société dépend d'autorisations des autorités réglementaires et du succès commercial du CYAD-01, pour une ou plusieurs indications pour lesquelles nous envisageons de demander l'autorisation. Notre capacité à générer des revenus à court terme dépendra de notre capacité à obtenir les autorisations réglementaires et à commercialiser nous-même notre produit CYAD-01 aux États-Unis, premier pays dans lequel nous souhaitons demander l'autorisation de mise sur le marché du CYAD-01. Il est probable que nous allons faire face à des retards dans l'obtention de l'autorisation du CYAD-01 de la part des instances de régulation aux États-Unis, voire à un refus d'autorisation ; et cela pourrait avoir un impact négatif sur le cours de nos actions ordinaires et/ou de nos ADS. Même si nous obtenons l'approbation réglementaire, le calendrier de lancement commercial du CYAD-01 aux États-Unis est tributaire d'un certain nombre de facteurs, notamment du recrutement de personnel en charge des ventes et du marketing, de la définition de la tarification et du remboursement, de la fabrication de quantités suffisantes de médicament et de la mise en place d'une infrastructure marketing et de distribution.

Par ailleurs, nous avons engagé et envisageons de continuer d'engager des dépenses importantes pour poursuivre le processus d'autorisation du CYAD-01 aux États-Unis, en Europe et ailleurs. Nous envisageons de consacrer une part importante de notre effort et de nos ressources financières à la poursuite de l'expansion de nos capacités opérationnelles. Cela représente un investissement conséquent dans le succès clinique et réglementaire du CYAD-01, qui est incertain. Si le CYAD-01 est autorisé, son succès et les recettes qui découleront des ventes dépendront de différents facteurs, dont :

- Exécution d'une stratégie marketing et commerciale efficace de commercialisation du CYAD-01 ;
- Acceptation par les patients, par le corps médical et par les tiers payeurs ;
- Notre capacité à sensibiliser les médecins et les patients sur les avantages, l'administration et l'utilisation du CYAD-01 ;
- L'incidence et la prévalence des indications pour lesquelles notre médicament CYAD-01 est autorisé dans les marchés ou celui-ci été autorisé ;
- La prédominance et le niveau de gravité des effets secondaires, le cas échéant, constatés par les patients auxquels le CYAD-01 a été prescrit ;
- La disponibilité, les avantages perçus, le coût, la sécurité et l'efficacité des traitements alternatifs (y compris ceux éventuellement disponibles ou en cours de développement ; ceux disponibles ou en développement ultérieurement ou qui obtiendront l'autorisation de mise sur le marché de la part des instances de régulation ultérieurement ;
- La réussite de la mise en œuvre des processus de fabrication que nous envisageons d'inclure dans nos demandes futures d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique, et production de quantités suffisantes de médicament ;

- Le maintien du respect des exigences réglementaires et de mise en conformité (y compris des bonnes pratiques réglementaires en termes de fabrication, de pratiques de laboratoire et cliniques) ; et
- L'obtention et la conservation de notre brevet, marque, protection du secret commercial et exclusivité réglementaire (et de tout autre droit protégeant notre propriété intellectuelle).

Nous pouvons également échouer dans notre recherche de développement et de commercialisation d'autres médicaments (et notamment le CYAD-101, version allogénique du CYAD-01). Si cela venait à se produire, nous continuerions à être fortement dépendants de l'autorisation des instances de régulation et du succès de la commercialisation du CYAD-01 ; nos coûts de développement pourraient augmenter, et notre capacité à générer des revenus ou des bénéfices (ou à trouver des capitaux supplémentaires) pourrait s'en trouver affectée.

L'accomplissement de certaines étapes (recherche et développement, scientifiques, cliniques, réglementaires, et opérationnelles) vont déclencher des paiements envers Celdara et Dartmouth qui vont impacter négativement notre rentabilité.

Notre essai THINK est en cours, et n'est pas terminé. Le succès initial de notre essai clinique THINK peut ne pas être représentatif des résultats obtenus en fin d'étude. Par ailleurs, le succès enregistré au début d'essais cliniques peut ne pas être un indicateur de résultats d'essais ultérieurs.

Notre expérience clinique du CYAD-01 (notre principal produit candidat) est limitée. Nous avons traité un petit groupe de patients à ce jour. En particulier, les résultats de l'essai CM-CS1 et les résultats intermédiaires de l'essai THINK ne doivent pas être pris comme un gage de réussite de nos futurs essais cliniques. Les spécificités et les résultats des essais précédents ou en cours de réalisation ne laissent pas obligatoirement préjuger des résultats des essais futurs, et certains résultats initiaux ou intermédiaires peuvent ne pas perdurer ou se confirmer en fin de période d'essai. Ces données (ou d'autres données positives) peuvent ne pas perdurer ou se manifester pour ces patients ou pour d'autres patients lors de tests cliniques ultérieurs, et peuvent ne pas se répéter ou être observés lors d'essais futurs impliquant nos produits candidats. Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité à long terme après traitement avec le CYAD-01 sont limitées. Nos produits candidats peuvent ne pas apporter la preuve du niveau de sécurité et d'efficacité requis lors des étapes ultérieures de développement clinique, en dépit des avancées significatives obtenues lors des essais cliniques initiaux. Il ne peut y avoir aucune assurance quant au succès final de ces essais ou que ceux-ci soutiennent des avancées cliniques ultérieures, à l'autorisation de mise sur le marché du CYAD-01 (ou d'autres médicaments candidats) par les instances de régulation.

On constate un taux d'échec élevé pour les médicaments et les produits biologiques soumis à des essais cliniques. Un certain nombre de sociétés du secteur pharmaceutique et biotechnologique ont essuyé des revers importants au cours des dernières étapes d'essais cliniques, même après avoir obtenu des résultats prometteurs au cours des premières étapes des essais. Les données obtenues d'activités pré-cliniques et cliniques sont sujettes à des variations d'interprétations, ce qui peut retarder, limiter (voire empêcher) le processus d'autorisation. De plus, des retards ou rejets de la part des instances de régulation peuvent survenir et être dus à différents facteurs (tels que des modifications apportées à la politique de réglementation au cours de la période de développement de produit).

Au cours de précédents essais cliniques impliquant des immunothérapies par cellules T, certains patients ont dû faire face à d'importants effets indésirables. Notre principal produit candidat, le CYAD-01, peut avoir des effets similaires ou afficher d'autres propriétés susceptibles d'arrêter son développement clinique, d'empêcher son approbation par les instances de régulation, de limiter son potentiel de commercialisation ou d'avoir d'importantes conséquences négatives.

Lors d'essais cliniques précédents et actuels impliquant des produits à base de cellules T-CAR (ou d'essais en cours), réalisés par d'autres sociétés ou chercheurs universitaires, de nombreux patients ont fait état d'effets secondaires, tels que des cas de neurotoxicité ou de CRS, ce qui dans certains cas a eu pour conséquence l'arrêt des essais réalisés sur des produits candidats à base de cellules T-CAR. Des cas de danger mortel liés à une neurotoxicité et à un CRS importants ont été relatés, impliquant une intervention médicale (intubation ou administration de médicament presseur) et dans plusieurs cas, ces problèmes ont entraîné le décès des patients. Une neurotoxicité grave correspond à une situation clinique caractérisée par un œdème cérébral, une confusion, une somnolence, une incapacité à parler, des tremblements, des troubles convulsifs, ou d'autres effets indésirables du système nerveux central, lorsque ces effets sont suffisamment graves pour nécessiter des soins intensifs. Dans certains cas, une neurotoxicité grave a été associée à l'utilisation de certains régimes de préconditionnement appliqués avant l'administration de produits de thérapie par cellules T. Les cas de CRS sont définis cliniquement par certains symptômes liés à la libération de cytokines, qui peuvent induire de la fièvre, des frissons, une pression artérielle en baisse, et lorsque ces effets indésirables sont suffisamment graves pour nécessiter des soins intensifs (avec ventilation mécanique ou avec soutien vasopresseur). Les causes exactes de CRS et de neurotoxicité grave en lien avec l'administration de produits à base de cellules T-CAR ne sont pas encore bien comprises actuellement. Par ailleurs, les patients ont eu d'autres événements indésirables dans ces études (comme par exemple une diminution du nombre de cellules sanguines (neutropénie, thrombocytopénie, anémie ou autre cytopénie), neutropénie fébrile, anomalies d'examen de laboratoire (enzymes du foie élevées, par exemple)) et problèmes rénaux.

Les effets indésirables causés par notre produit candidat CYAD-01 ou par d'autres médicaments d'immunothérapie par cellules T pourraient entraîner l'interruption, le report ou l'arrêt des essais cliniques par les instances de régulation, et pourrait aboutir à un étiquetage plus restrictif ou à un refus d'autorisation de la part de la FDA ou d'autres instances de régulation comparables à l'étranger. Les résultats de nos essais pourraient faire apparaître un niveau de gravité élevé et inacceptable, et la prédominance d'effets secondaires ou de caractéristiques imprévues. Les effets secondaires liés au traitement pourraient également affecter le recrutement de patients ou la capacité des patients à terminer les essais ; ils pourraient également entraîner des plaintes en responsabilité produit. De plus, ces effets secondaires peuvent ne pas être reconnus ou gérés de façon appropriée par le personnel médical concerné, car les toxicités résultant des immunothérapies par cellules T ne se rencontrent normalement pas parmi la patientèle générale et par le personnel médical en général. Nous pensons que nous allons devoir former le personnel médical quant à nos produits candidats d'immunothérapie par cellules T, afin qu'il comprenne bien leurs effets secondaires (tant au cours des essais cliniques prévus que lors de la commercialisation des produits candidats d'immunothérapie). Ne pas former correctement à la reconnaissance et la gestion des effets secondaires potentiels des produits candidats d'immunothérapie peut entraîner le décès de patients. Tout événement de ce type est susceptible d'avoir un impact négatif sur notre activité, sur notre situation financière et sur nos prospects.

Notre produit candidat CYAD-01 constitue une nouvelle approche du traitement du cancer, qui induit d'importants défis à relever.

Nous avons concentré nos efforts de recherche et développement sur l'immunothérapie cellulaire, et notre réussite future dépend fortement de la réussite du développement des immunothérapies cellulaires en général, et en particulier de notre approche utilisant les ligands de récepteur NKG2D (récepteur activant les cellules NK). Nous ne pouvons pas être certains que nos technologies d'immunothérapie par cellules T permettront d'obtenir des produits satisfaisants, sûrs et efficaces, évolutifs ou rentables.

Notre approche en matière d'immunothérapie (et de traitement du cancer en général) pose un certain nombre de problèmes, et notamment :

- L'obtention de l'autorisation de la part des instances de régulation (FDA et autres instances de régulation), qui ont une expérience très limitée en termes de développement commercial de thérapies contre le cancer par cellules T génétiquement modifiées ;
- Le développement et le déploiement de processus stables et fiables visant à réaliser l'extraction des cellules T d'un patient ex vivo et à réimplanter les cellules T modifiées dans le patient ;
- Le préconditionnement des patients à l'aide d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement, en association avec l'administration de l'un de nos produits candidats (ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables) ;
- La formation du personnel médical quant au profil de chacun de nos produits candidats (effets secondaires tels que ceux liés à la libération de cytokine ou à une neurotoxicité) ;
- Le développement de processus permettant d'obtenir une administration sûre de ces produits candidats, avec suivi à long terme de tous les patients qui les prennent ;
- Obtenir les fournitures cliniques et – si approuvé - commerciales des matériaux entrant dans la fabrication de nos produits candidats ;
- Le développement d'un processus de fabrication et d'un réseau de distribution assorti d'un coût des ventes permettant d'obtenir un retour sur investissement attractif ;
- L'acquisition de capacités commerciales et marketing suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, et la détermination de la tarification et du remboursement par les tiers payeurs et par les organismes publics ;
- Le développement de thérapies concernant les autres types de cancers que ceux concernés par nos produits candidats actuels.

Par ailleurs, notre technologie impliquant la modification génétique des cellules du patient ex vivo à l'aide d'un virus, nous sommes exposés aux nombreux risques associés aux thérapies géniques, tels que :

- Les exigences réglementaires régissant les thérapies géniques changent fréquemment et peuvent continuer à changer à l'avenir. Actuellement, un seul produit impliquant une modification génique des cellules du patient a été approuvé aux États-Unis, et un seul a été approuvé au sein de l'Union Européenne.
- En cas d'injection inappropriée d'une séquence génique dans le chromosome d'un patient, l'administration de produits génétiquement modifiés risquent d'entraîner la survenue d'un lymphome, d'une leucémie ou d'autres cancers, ou encore la présence de cellules fonctionnant de façon aberrante.
- Bien que nos vecteurs viraux ne soient pas capables de se reproduire, il existe un risque lié à l'utilisation de vecteurs rétroviraux ou lentiviraux (pouvant entraîner de nouvelles souches pathogènes ou différentes maladies infectieuses).

- La FDA recommande une période d'observation de 15 ans pour les patients auxquels est administré un traitement à base de thérapies géniques, et nous devons peut-être adopter cette période d'observation pour nos produits candidats.
- Les essais cliniques qui utilisent des cellules génétiquement modifiées menées dans des établissements qui reçoivent des fonds de recherche des instituts nationaux de santé sont soumis à des vérifications réalisées par le comité RAC (Recombinant DNA Advisory Committee). La FDA décide si les protocoles individuels réalisés peuvent se poursuivre, mais la procédure d'examen du RAC peut empêcher le lancement d'essais cliniques, même si la FDA a examiné l'étude correspondante et autorisé les essais.

De plus, la perception des problèmes de sécurité des thérapies par le grand public (adoption de nouvelles thérapies ou de nouvelles approches en matière de traitement) risque d'influencer négativement la participation des patients aux essais cliniques, ou la participation des médecins à l'adoption des nouveaux traitements. Les médecins, les hôpitaux et les tiers payeurs mettent souvent du temps avant d'adopter de nouveaux produits, de nouvelles technologies ou pratiques nécessitant des coûts et des formations supplémentaires. Les médecins peuvent ne pas vouloir se former à cette nouvelle thérapie, peuvent décider qu'elle est trop complexe à adopter sans formation adéquate, et peuvent choisir de ne pas l'administrer. En fonction de ces facteurs (ainsi que d'autres éléments), les hôpitaux et les tiers payeurs peuvent décider que les avantages de cette nouvelle thérapie ne seront pas supérieurs aux coûts induits.

Nous n'avons pas encore finalisé notre programme de développement clinique concernant le CYAD-01 (LMA et CRC). La FDA et les autres instances de régulation étrangères peuvent ne pas accepter nos propositions de protocoles concernant ces essais cliniques, ce qui entraînerait des retards.

Nous n'avons pas encore finalisé notre programme de développement clinique concernant le CYAD-01 (LMA et CRC). Avant de lancer de nouveaux essais cliniques de nos produits candidats, nous devons soumettre nos protocoles d'essais à la FDA et à d'autres autorités réglementaires en Europe et ailleurs, dans les pays dans lesquels nous souhaitons réaliser nos essais cliniques. Il se peut que nous n'obtenions pas d'accord de ces autorités, ou que des retards interviendront. Ces autorités pourraient nous demander de leur fournir des données cliniques ou pré-cliniques supplémentaires relatives à notre produit candidat CYAD-01 avant le lancement d'essais cliniques. Toutes ces décisions pourraient avoir un impact négatif sur notre calendrier de tests, sur notre activité, sur nos prospects, sur notre situation financière et sur les résultats de nos opérations.

La Société peut accuser des retards substantiels dans ses essais cliniques ou peut échouer à en démontrer l'innocuité et l'efficacité à la satisfaction des autorités réglementaires compétentes.

Avant d'obtenir une approbation réglementaire ou une autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaire pour la commercialisation de nos produits candidats, nous devons mener des essais cliniques approfondis afin de démontrer l'innocuité et l'efficacité de nos produits candidats sur l'être humain. Les essais cliniques sont onéreux, nécessitent beaucoup de temps et se caractérisent par une issue incertaine. Le cas échéant, nous ne pouvons pas garantir que les essais cliniques seront menés selon l'échéancier prévu ou terminés dans le délai prévu. L'échec d'un ou plusieurs essais cliniques peut survenir à toute étape du test. Les événements susceptibles de perturber l'achèvement optimal du développement clinique, dans le délai imparti, comprennent :

- Les retards dans la levée ou l'incapacité à lever des capitaux suffisants pour financer les essais cliniques planifiés ;
- Les retards dans l'obtention d'un consensus avec les agences réglementaires sur les conditions de l'essai ;
- L'identification, le recrutement et la formation d'investigateurs cliniques compétents ;
- Les retards dans l'obtention d'un accord sur des conditions acceptables avec les organisations de recherche clinique potentielles (CRO) et les sites cliniques ;
- Les retards dans l'obtention de l'approbation des comités d'éthique pour chaque site clinique ;
- Les retards dans le recrutement des patients éligibles pour la participation aux essais cliniques ;
- Les retards liés aux changements dans le protocole de traitement des pathologies que nous étudions ;
- L'adjonction de nouveaux sites cliniques ;
- Une décision de suspension clinique par les agences réglementaires, après une inspection de nos activités cliniques ou de nos sites cliniques ;
- L'incapacité de nos CRO, d'autres tierces parties ou de nous-mêmes à répondre aux exigences de l'essai clinique ;
- Les pertes sérieuses de produits candidats dues à des retards d'expédition ou à des retards douaniers occasionnés par l'expédition vers des pays étrangers en vue de leur utilisation dans les essais cliniques ;
- L'incapacité à nous conformer aux bonnes pratiques cliniques (BPC) de la FDA ou à d'autres directives réglementaires en vigueur dans d'autres pays ;
- Les retards dans le test, la validation, la fabrication et l'expédition de nos produits candidats vers les sites cliniques ;

- Les retards qu'auraient les patients à terminer leur participation à l'essai ou à revenir pour le suivi post-traitement ;
- La renonciation par un site clinique ou par un patient à participer à l'essai clinique ;
- La survenance d'effets indésirables graves associés aux produits candidats et annihilant leurs bénéfices potentiels ;
- Les changements dans les orientations et les exigences réglementaires nécessitant une modification des protocoles cliniques ou l'introduction de nouveaux protocoles cliniques.

Toute incapacité à achever avec succès le développement préclinique ou clinique peut entraîner des coûts additionnels pour la Société et altérer sa capacité à générer des revenus de la vente du produit, de la réalisation de jalons réglementaires ou commerciaux et de la perception de royalties. Les retards d'essai clinique peuvent avoir pour effet de raccourcir la période durant laquelle nous pourrions disposer du droit exclusif de commercialiser nos produits candidats et par ailleurs, permettre à nos concurrents de commercialiser des produits avant nous, ce qui pourrait limiter notre capacité à commercialiser avec succès nos produits candidats et affecter nos activités et nos résultats d'exploitation.

Si les résultats de nos essais cliniques ne sont pas concluants ou si des soucis de sécurité ou des effets secondaires liés à nos produits candidats sont constatés, nous pourrions :

- Le cas échéant, être retardés dans l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour nos produits ;
- Obtenir une autorisation limitée à des indications ou des groupes de patients moins larges que ceux initialement prévus ou souhaités ;
- Obtenir une homologation avec un étiquetage comportant des restrictions significatives d'utilisation ou de distribution, voire des avertissements de sécurité ;
- Être contraints de changer le mode d'administration du produit ;
- Devoir mener des essais cliniques supplémentaires pour étayer la demande d'autorisation ou devoir conduire des tests complémentaires après la commercialisation ;
- Voir les autorités réglementaires décider de retirer leur homologation du produit ou imposer des restrictions à sa distribution sous la forme d'un programme d'évaluation et d'atténuation du risque (REMS) ;
- Être soumis à des obligations additionnelles d'étiquetage, telles que des avertissements ou des contre-indications ;
- Être poursuivis en justice ;
- Subir un préjudice sur le plan de notre réputation.

Nos produits candidats pourraient occasionner d'autres effets indésirables qui n'ont pas encore été prévus. Comme nous le décrivons ci-dessus, chacun de ces événements pourrait nous empêcher d'obtenir ou de maintenir l'accueil par le marché de nos produits candidats et affecter notre capacité à commercialiser nos produits s'ils sont finalement homologués par les autorités réglementaires compétentes.

Les produits candidats de la Société peuvent occasionner des effets secondaires indésirables ou présenter d'autres propriétés qui pourraient mettre un terme à leur développement clinique, empêcher leur approbation réglementaire, limiter leur potentiel commercial ou impliquer des conséquences négatives significatives.

Comme pour la plupart des produits pharmaceutiques biologiques, l'utilisation de nos produits candidats pourrait être associée à des effets secondaires ou à des effets indésirables dont la sévérité peut varier de réactions mineures au décès et la fréquence, de rare à fréquente. Des effets secondaires indésirables ou des effets toxiques inacceptables de nos produits candidats pourraient nous amener, le cas échéant et sur ordre des autorités réglementaires, à interrompre, ajourner ou cesser les essais cliniques. La FDA, l'EMA ou d'autres autorités de régulation étrangères comparables pourraient retarder ou refuser l'homologation de nos produits candidats pour toute(s) indication(s) ciblée(s) et les effets secondaires négatifs pourraient impliquer l'obligation de procéder à un étiquetage plus restrictif du produit. Les effets secondaires tels que la toxicité ou d'autres problèmes d'innocuité liés à l'utilisation de nos produits candidats pourraient aussi nous obliger, nous ou nos partenaires, à mener des études additionnelles ou à cesser le développement ou la commercialisation de ces produits candidats.

Les effets secondaires liés au traitement pourraient aussi affecter le recrutement de patients ou la capacité des sujets enrôlés à achever l'essai ou encore nous exposer à d'éventuelles actions en responsabilité civile du fait des produits. En outre, ces effets secondaires peuvent ne pas être identifiés ou résolus à temps ou de manière appropriée par le personnel médical traitant. Toutes ces hypothèses peuvent altérer matériellement et négativement nos activités, notre situation financière et nos perspectives.

Enfin, si un ou plusieurs de nos produits candidats obtenaient une autorisation de mise sur le marché et si nous ou d'autres identifions ultérieurement des effets secondaires indésirables provoqués par de tels produits, y compris au cours de la

période d'observation de suivi à long terme recommandée ou exigée pour les patients qui reçoivent le traitement par le biais de nos produits, différentes conséquences potentiellement négatives pourraient survenir, et notamment :

- Le retrait par les autorités réglementaires des autorisations pour un tel produit ;
- L'ordre, par les autorités réglementaires, d'apposer des avertissements supplémentaires en matière d'étiquetage ;
- Nous pourrions être contraints de créer un programme REMS qui pourrait comprendre un guide de médication illustrant les risques de tels effets secondaires à distribuer aux patients, un plan de communication pour les prestataires de soins de santé et/ou tout autre élément nécessaire pour en assurer une utilisation sûre ;
- Nous pourrions être poursuivis et tenus responsables du préjudice occasionné aux patients ;
- Notre réputation pourrait être ternie.

Chacun des éléments précités pourrait nous empêcher d'obtenir ou de maintenir l'accueil par le marché de nos produits candidats, s'ils sont homologués, et pourrait altérer significativement nos activités, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

Si nous éprouvons des difficultés à recruter des patients pour nos essais cliniques, nos activités de développement clinique pourraient être différées ou en être affectées.

La conduite des essais cliniques, conformément à leurs protocoles, dépend notamment de notre capacité à inclure un nombre suffisant de patients qui participeront à l'essai jusqu'à son terme. Nous pourrions éprouver des difficultés à recruter des patients pour nos essais cliniques pour de nombreuses raisons et notamment :

- La taille et le type de population de patients ;
- Les critères d'éligibilité du patient tels que définis dans le protocole ;
- La taille de l'échantillon de population nécessaire à l'analyse des critères d'évaluation primaire de l'essai ;
- La proximité géographique des patients par rapport aux sites cliniques ;
- Le design de l'essai clinique ;
- Notre capacité à recruter des investigateurs cliniques disposant de l'expérience et des compétences nécessaires ;
- L'existence d'essais cliniques concurrents pour des thérapies similaires ;
- Les perceptions respectives des praticiens et des patients quant aux avantages et aux effets secondaires potentiels du produit candidat étudié par rapport à d'autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau médicament ou tout traitement homologué pour les indications que nous étudions ;
- Notre capacité à obtenir et maintenir le consentement des patients ; et
- Le risque que les patients inclus dans les essais cliniques ne terminent pas un essai clinique.

En outre, nos essais cliniques concurrenceront d'autres essais cliniques dans les mêmes domaines thérapeutiques et cette concurrence limitera donc le nombre et le type de patients disponibles pour nous, puisque certains patients, qui pourraient avoir choisi de participer à nos essais, pourraient décider de participer à un essai mené par un de nos concurrents. Dans la mesure où le nombre d'investigateurs cliniques est limité, nous nous attendons à mener certains de nos essais cliniques sur les mêmes sites cliniques que ceux qu'utilisent nos concurrents, ce qui réduira le nombre de patients disponibles pour nos propres essais au sein de ces sites. De plus, le fait que nos produits candidats se différencient des méthodes plus communément utilisées pour le traitement du cancer pourrait conduire des patients potentiels et leur médecin à recourir aux thérapies conventionnelles plutôt qu'à participer à nos essais cliniques.

Même si nous sommes en mesure de recruter un nombre suffisant de patients pour nos essais cliniques, les retards dans le recrutement des patients pourraient se traduire par une augmentation des coûts ou pourraient altérer le bon déroulement ou l'issue de nos essais cliniques, ce qui pourrait empêcher la conduite à leur terme de ces essais et affecter négativement notre capacité à faire progresser le développement de nos produits candidats.

Le développement clinique est un processus long et onéreux dont l'issue est incertaine et les résultats d'études et d'essais antérieurs ainsi que les données en provenance d'analyses intermédiaires des essais cliniques en cours peuvent ne pas être indicatifs des résultats d'essais ultérieurs. L'échec clinique peut survenir à n'importe quelle étape du développement clinique.

Les tests cliniques sont onéreux et peuvent prendre des années. Leur issue est, en outre, incertaine par hypothèse. L'échec peut survenir à n'importe quelle étape du processus d'essai clinique. Bien qu'un produit candidat puisse présenter des résultats prometteurs lors d'essais cliniques (humains) et précliniques (animaux) précoces, il peut ne pas s'avérer efficace lors d'essais cliniques ultérieurs. Par exemple, les tests sur animaux peuvent se dérouler dans d'autres conditions que les

tests humains, ce qui peut altérer la précision du caractère prédictif des tests animaux sur l'expérience humaine. De la même manière, des essais cliniques précoces peuvent ne pas être prédictifs des résultats finaux sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité dans des études cliniques pivots de plus grande ampleur. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques antérieurs, de même que les données issues d'analyses intermédiaires ou d'essais cliniques en cours ainsi que des études et essais relatifs à d'autres produits présentant des mécanismes d'action similaires à ceux de nos produits candidats, peuvent ne pas être prédictifs des résultats des essais cliniques en cours ou futurs. Les produits candidats en phases ultérieures des essais cliniques peuvent ne pas présenter les caractéristiques d'innocuité et d'efficacité souhaitées, même s'ils ont passé avec succès le stade des études précliniques et des premières étapes des essais cliniques. Outre l'innocuité et l'efficacité de tout produit candidat, les échecs d'essais cliniques peuvent résulter d'une multitude de facteurs dont des erreurs dans le design de l'essai, le calibrage des doses, l'effet placebo et les critères d'enrôlement des patients. En cas de résultats négatifs ou non concluants, nous ou nos partenaires pouvons décider (ou les autorités réglementaires peuvent nous l'imposer) de mener des essais cliniques ou des études précliniques supplémentaires. En outre, les données obtenues sont sujettes à des interprétations multiples et les autorités réglementaires peuvent ne pas interpréter nos données aussi favorablement que nous le faisons, ce qui peut différer, limiter ou empêcher l'approbation réglementaire.

Les procédures d'approbation réglementaire de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires comparables sont longues et imprévisibles et nous pouvons connaître des retards significatifs dans le développement clinique et l'approbation réglementaire de nos produits candidats.

La recherche, les tests, la fabrication, l'étiquetage, l'approbation, la commercialisation, l'importation, l'exportation, le marketing et la distribution de médicaments, y compris biologiques, sont soumis à une réglementation stricte de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires équivalentes. Nous ne sommes pas autorisés à commercialiser un médicament biologique aux États-Unis tant que nous n'avons pas reçu une « Biologics License Application » (BLA) de la FDA ou une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'EMA. Nous n'avons pas introduit à ce jour de demande de BLA auprès de la FDA, de demande d'AMM auprès de l'EMA ni aucune autre demande similaire auprès d'autorités réglementaires étrangères. Une BLA doit comprendre des données précliniques et cliniques complètes et des informations susceptibles d'étayer l'innocuité, la pureté et le potentiel du produit candidat pour chaque indication souhaitée. La BLA doit aussi comprendre des informations significatives sur la chimie, la fabrication et les contrôles du produit. Les sites de production sont, quant à eux, soumis à une inspection préalable à une quelconque homologation. Nous pensons que la nature de notre produit candidat nous expose à des défis supplémentaires en vue de l'obtention de l'approbation réglementaire. Par exemple, la FDA et l'EMA ont une expérience limitée du développement commercial de thérapies cellules T génétiquement modifiées contre le cancer. La FDA pourrait aussi imposer un Comité consultatif composé d'experts pour délibérer sur la pertinence des données étayant la demande d'homologation. Bien que non contraignante, l'opinion du Comité consultatif peut avoir un impact significatif sur notre capacité à obtenir l'homologation des produits candidats sur la base des essais cliniques réalisés. De ce fait, le parcours d'approbation réglementaire de nos produits candidats peut être incertain, complexe, onéreux et long, sans que l'approbation soit nécessairement obtenue.

L'obtention et le maintien d'une approbation réglementaire de nos produits candidats dans un pays n'impliquent pas nécessairement l'obtention d'une approbation réglementaire pour nos produits candidats dans d'autres pays.

Si nous obtenons et conservons une approbation réglementaire de nos produits candidats dans un pays, cette approbation ne garantit pas que nous soyons en mesure d'obtenir et de maintenir une approbation réglementaire dans tout autre pays, mais un échec ou un retard dans l'obtention d'une approbation réglementaire dans une juridiction peut avoir un effet négatif sur le processus d'approbation réglementaire dans d'autres juridictions. Par exemple, même si la FDA ou l'EMA octroie une autorisation de mise sur le marché pour un produit candidat, des autorités de régulation basées dans des juridictions étrangères doivent aussi homologuer la fabrication, la commercialisation et la promotion du produit candidat. Les procédures d'approbation peuvent varier d'une juridiction à l'autre et peuvent impliquer des exigences et des périodes d'examen administratif différentes de celles en vigueur au sein de l'Union Européenne ou aux États-Unis, y compris des études précliniques ou des études cliniques supplémentaires, car des études cliniques menées dans un pays peuvent ne pas être acceptées par les autorités réglementaires dans d'autres pays. Dans de nombreux pays, un produit candidat doit préalablement à son homologation pour sa commercialisation, être également approuvé pour son remboursement. Dans certains cas, le prix applicable aux produits est également soumis à une approbation.

L'obtention d'approbations réglementaires étrangères et la conformité aux exigences réglementaires étrangères pourraient entraîner des retards, des difficultés et des coûts significatifs et pourraient retarder ou empêcher l'introduction de nos produits dans certains pays. Si nous ne parvenons pas à nous conformer aux exigences réglementaires des marchés

internationaux et/ou à obtenir les autorisations de mise sur le marché, notre marché cible sera réduit et notre capacité à tirer profit du potentiel complet du marché de nos produits candidats en sera affectée.

Même si nous obtenons une approbation réglementaire de nos produits candidats, les produits peuvent ne pas être accueillis par les médecins, les patients, les hôpitaux et les autres acteurs de la communauté médicale.

Nos thérapies cellulaires autologues peuvent ne pas être largement accueillies par la majorité des médecins, des patients, des hôpitaux et des autres acteurs de la communauté médicale. De nombreux facteurs influenceront l'accueil de nos produits candidats sur le marché, et notamment :

- Les indications cliniques pour lesquelles nos produits candidats sont homologués ;
- L'avis des médecins, des hôpitaux et des patients selon lequel ils considèrent nos produits candidats comme des traitements sûrs et efficaces ;
- Le potentiel et les avantages perçus de nos produits candidats par rapport à des traitements alternatifs ;
- La prévalence et la sévérité des effets indésirables ;
- Les exigences d'étiquetage du produit ou de notice du produit imposées par la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires ;
- Les limitations ou les avertissements repris sur l'étiquetage approuvé par la FDA ou l'EMA ;
- Le moment de commercialisation de nos produits candidats par rapport à des produits concurrents ;
- Le coût du traitement par rapport à des traitements alternatifs ;
- La disponibilité d'une couverture, d'un remboursement et d'une tarification adéquats par des systèmes de tiers payants ou les autorités publiques ;
- La volonté des patients de payer eux-mêmes en l'absence d'une couverture par un système de tiers payant ou des autorités publiques ;
- Le confort et la facilité relatifs d'administration, y compris par rapport à des traitements alternatifs et des thérapies concurrentes ;
- L'efficacité de nos efforts commerciaux et de marketing.

En outre, bien que nous n'utilisions pas de cellules souches embryonnaires dans nos produits candidats, une publicité négative due aux controverses éthiques et sociales suscitées par l'utilisation thérapeutique de ces technologies et aux effets indésirables rapportés dans des études cliniques qui ont utilisé ces technologies ; ou à l'échec de ces études à démontrer que ces thérapies sont sûres et efficaces, peut limiter l'accueil du marché concernant nos produits candidats en raison de la similitude perçue entre nos produits candidats et ces autres thérapies. Si nos produits candidats sont homologués, mais ne parviennent pas à gagner l'acceptation du marché parmi les médecins, les patients, les hôpitaux ou les autres acteurs de la communauté médicale, nous ne serons pas en mesure de générer des revenus significatifs.

Même si nos produits sont bien accueillis par le marché, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir cette situation si de nouveaux produits ou technologies étaient introduits et accueillis plus favorablement que nos produits, étaient plus rentables ou rendaient nos produits obsolètes.

Nos produits candidats sont biologiques. Ils sont donc difficiles à fabriquer et nous pourrions rencontrer des difficultés dans la production, en particulier eu égard au développement du processus ou à la réplification de nos capacités de fabrication. Si nous ou l'un de nos fabricants rencontrons ce type de difficultés, notre capacité à fournir nos produits candidats pour des essais cliniques ou, une fois approuvés, aux patients, pourrait être retardée ou interrompue et nous pourrions ne pas être en mesure de préserver une structure de coût commercialement viable.

Nos produits candidats sont biologiques et le processus de fabrication de nos produits est complexe, strictement réglementé et soumis à de multiples risques. La fabrication de nos produits candidats implique des processus complexes, y compris la culture des cellules des patients, la sélection et le développement de certains types de cellules, la spécialisation ou la reprogrammation des cellules de sorte à créer des cellules CAR-T, en cultivant la population cellulaire pour obtenir la dose souhaitée, et finalement la réintroduction des cellules dans le corps du patient. En raison de ces complexités, le coût de fabrication de nos produits candidats est supérieur à celui des composés chimiques à petites molécules traditionnels et le processus de fabrication est moins fiable et plus difficile à reproduire. Notre processus de fabrication est sujet à des pertes de produit ou à des échecs en raison de problèmes logistiques associés à la collecte de cellules sanguines ou de matériel de départ du patient ; au transport de ce matériel vers le site de fabrication ; au transport du produit fini à destination du patient et à la réinjection du produit chez le patient ; en raison de problèmes de fabrication associés à des différences du matériel de départ du patient ; à des interruptions du processus de fabrication ; à la contamination, à des pénuries d'équipement ou de réactifs ; à des installations inadéquates ou des dysfonctionnements de l'équipement ; à des erreurs du vendeur ou de l'opérateur ; à l'incohérence de la croissance cellulaire et à la variété des caractéristiques du produit. Même des écarts mineurs par rapport au processus de fabrication normal peuvent influencer le rendement des produits, causer des défaillances du produit ou d'autres perturbations d'approvisionnement. Dans la mesure où nos produits candidats sont fabriqués pour chaque patient pris individuellement, nous sommes contraints de maintenir une chaîne d'identification du

matériel lors de l'acheminement depuis le patient vers le site de fabrication, tout au long du processus de fabrication et lors de son réacheminement depuis le site vers le patient. Le maintien d'une chaîne d'identification est difficile et complexe et tout échec en ce sens pourrait avoir des effets négatifs pour le patient, entraîner des pertes de produit ou mener à des sanctions réglementaires, en ce compris le retrait de nos produits du marché. En outre, dans la mesure où nos produits candidats sont développés à travers un processus d'essais précliniques, d'études cliniques avancées et d'homologation et de commercialisation, il est courant que certains aspects du programme de développement, comme les méthodes de fabrication, soient altérés en cours de route dans un effort d'optimisation des processus et des résultats. Ces changements comportent le risque de manquer les objectifs visés, qu'un de ces changements entraîne une performance différente de nos produits candidats et affecte les résultats des essais cliniques en cours ou futurs.

Bien que nous travaillions ou travaillerons au développement de processus viables pour la fabrication de nos produits candidats, cette tâche est difficile et incertaine et comporte des risques associés aux exigences requises pour atteindre le niveau établi pour les études cliniques de stade avancé et la commercialisation, en ce compris notamment les dépassements de coûts, les problèmes de calibrage et de reproductibilité du processus, les problèmes de stabilité, l'homogénéité des lots et la disponibilité ponctuelle des réactifs ou des matières premières. Nous pourrions enfin ne pas être en mesure de réduire les coûts des marchandises pour nos produits candidats à des niveaux qui permettraient un retour sur investissement attractif si et quand ces produits candidats étaient commercialisés.

Enfin, le processus de fabrication que nous développons pour nos produits candidats est sujet au processus d'approbation des autorités réglementaires et nous devons nous assurer que nous ou nos fabricants contractuels, ou nos CMO le cas échéant, soyons en mesure de répondre à toutes les exigences des autorités réglementaires sur une base continue. Si nous ou nos CMO sommes dans l'incapacité de produire de manière fiable des produits candidats conformes aux spécifications acceptables par les autorités réglementaires, nous pourrions ne pas obtenir ou conserver les autorisations nécessaires pour commercialiser ces produits candidats. Même si nous obtenons l'autorisation des autorités réglementaires pour un de nos produits candidats, il n'y a aucune garantie que nous, ou nos CMO, soyons en mesure de fabriquer le produit homologué conformément aux spécifications requises par les autorités réglementaires, de le produire en quantité suffisante pour répondre aux exigences du lancement potentiel du produit ou pour répondre à la future demande potentielle. Chacun de ces défis peut avoir un effet néfaste sur nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation ou nos perspectives de croissance.

Pratiquement tous les aspects de l'activité de la Société tombent sous le coup d'une réglementation lourde. Il n'y a aucune garantie que les produits candidats de la Société soient conformes aux exigences de la réglementation. Le non-respect de cette réglementation pourrait entraîner retards, suspensions, refus, amendes et retrait des homologations.

L'industrie pharmaceutique et médicale est hautement réglementée par les agences gouvernementales (les « autorités réglementaires »), qui imposent des exigences très lourdes couvrant pratiquement tous les aspects des activités de la Société : Recherche et Développement, fabrication, essais précliniques et cliniques, étiquetage, marketing, vente, stockage, tenue des dossiers, promotion et coût des programmes de recherche et des produits candidats. Le respect des normes imposées par les autorités réglementaires locales est obligatoire dans tout pays où la Société, ou l'un de ses partenaires ou détenteurs de licence, mène l'une desdites activités. Les autorités réglementaires sont, entre autres, l'Agence européenne des médicaments (« EMA ») dans l'Union Européenne, et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux États-Unis.

Il n'y a aucune certitude que les produits candidats de la Société satisferont aux conditions requises pour obtenir l'autorisation administrative nécessaire permettant leur commercialisation. La Société n'est pas non plus en mesure de préciser actuellement la nature exacte, le calendrier précis et les coûts détaillés des activités qui seront nécessaires pour mener à bien ses programmes de recherche et ses produits candidats.

Les lois et réglementations concernées, ainsi que les délais nécessaires pour obtenir l'aval des autorités réglementaires, varient d'un pays à l'autre, mais les procédures administratives globales européennes et américaines sont comparables. Chaque autorité de régulation peut imposer ses propres exigences, annuler une autorisation, refuser de donner son accord ou exiger un complément d'information avant de donner son aval, indépendamment de l'autorisation accordée par une ou plusieurs autres autorités réglementaires. L'accord d'une autorité réglementaire peut être différé, limité ou refusé pour diverses raisons dont la plupart est indépendante de la volonté de la Société. Il peut s'agir de la non-conformité d'un processus ou d'un site aux exigences de fabrication des produits réglementés, ou de la non-conformité des produits aux exigences de sécurité et d'efficacité pendant le développement clinique ou la post-commercialisation. Aucune garantie ne peut être donnée concernant l'autorisation par les autorités réglementaires d'un essai clinique ou concernant la commercialisation d'un produit, quelle qu'en soit l'indication ou la destination. Les autorités réglementaires peuvent contester l'interprétation que fait la Société des données qu'elle leur communique. Tout produit bénéficiant d'une autorisation à des fins d'essais cliniques ou de commercialisation reste assujéti à une réglementation contraignante et à l'évaluation de ses ratios avantages/sécurité ou risque/performance. Une évaluation négative de ces ratios avantages/sécurité ou risque/performance peut déboucher sur une restriction potentielle d'utilisation, voire sur l'annulation de l'agrément d'un ou plusieurs produits. Les autorités réglementaires peuvent à tout moment exiger l'annulation ou

l'organisation d'essais cliniques, interrompre une évaluation dans l'attente d'un complément d'information, délivrer une autorisation restrictive ou autoriser des essais cliniques ou une commercialisation d'envergure restreinte par rapport à la demande déposée, ou encore exiger la tenue d'études supplémentaires avant de se prononcer. Il n'y a aucune garantie que de telles données ou études complémentaires confirmeront les données précédentes.

Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société doivent subir des essais précliniques et cliniques stricts dont le démarrage, le calendrier, le nombre et les résultats sont indéterminés et pourraient retarder considérablement, voire empêcher la commercialisation des produits.

Les essais précliniques et cliniques sont coûteux en temps et en argent, et leurs résultats sont incertains. Il peut arriver que la Société, ses partenaires ou d'autres tiers ne parviennent pas à mener à bien les essais précliniques et cliniques des programmes de recherche et des produits candidats. Un tel échec peut retarder ou empêcher la commercialisation des produits. La Société ne peut garantir que les essais précliniques et cliniques de ses programmes de recherche et produits candidats démontreront des niveaux de sécurité, d'efficacité ou de performance leur permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans une région quelconque, et les résultats d'essais précliniques et cliniques déjà effectués ne sont pas nécessairement indicatifs des résultats d'essais précliniques et cliniques ultérieurs. La mise au point d'un programme de recherche ou d'un produit candidat peut être suspendue ou annulée à n'importe quel stade de développement, compte-tenu de l'évaluation des données précliniques et cliniques, des coûts estimés de la poursuite du développement, d'une étude de marché et d'autres facteurs.

Les essais cliniques peuvent être retardés pour diverses raisons incluant entre autres : des retards dans l'obtention d'autorisations administratives pour débiter un essai clinique, des négociations difficiles avec des organismes de recherche (CROs) ou de fabrication (CMOs) sous contrat ou avec les sites d'essais cliniques, l'obtention de l'agrément d'un comité d'éthique, des difficultés de recrutement de patients au profil voulu pour participer à un essai, la difficulté d'avoir des patients pour des tests cliniques complets et le suivi de ces tests, le manque de sites cliniques adaptés, l'approvisionnement difficile en fournitures ou matériaux pour les essais cliniques, des sites cliniques renonçant à leur participation, la souscription d'assurances cliniques adaptées par la Société. De tels retards peuvent accroître les coûts et retarder ou mettre en danger la capacité de la Société à obtenir des autorisations administratives et à entamer la commercialisation dans les délais voulus. De nombreux facteurs ont une influence sur le recrutement des patients, notamment la taille et la nature de la population de patients, la distance à parcourir pour se rendre sur le site clinique, les critères de sélection pour les essais cliniques, la conception de l'essai, l'existence d'essais concurrents, la perception des cliniciens et des patients sur les avantages potentiels du produit par rapport à d'autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit susceptible d'agrément pour les indications visées par la Société, et si l'organisation des essais cliniques implique une comparaison ou non avec un placebo ou une norme de prudence. Si la Société ne parvient pas à recruter le nombre voulu de sujets pour les essais, les essais pourraient ne pas se réaliser comme prévu, ou pourraient être plus onéreux. La Société et ses partenaires font ou pourraient faire l'objet de nombreuses exigences administratives, comme la protection des données, la législation applicable en matière d'environnement, de santé et de sécurité et des restrictions sur les expérimentations animales et/ou humaines. Le coût de la mise en conformité avec la réglementation, les exigences réglementaires ou les directives applicables peut être considérable, et le non-respect de ce type d'exigences peut valoir des sanctions, dont des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, des rejets de demande d'autorisation de commercialisation, des retards, la suspension ou l'annulation d'un agrément, la révocation d'une licence ou la saisie ou le rappel de produits, des restrictions à l'exploitation et des poursuites pénales, susceptibles d'alourdir les coûts supportés par la Société ou ses partenaires ou de retarder le développement et la commercialisation de ses produits candidats.

La Société peut être confrontée à une concurrence et à des évolutions techniques importantes susceptibles de limiter, voire d'éliminer les débouchés commerciaux de ses produits candidats.

Le marché des produits pharmaceutiques est hautement concurrentiel. La Société est en concurrence avec nombre de concurrents bien implantés, dont des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, les universités, d'autres centres de recherche et des entreprises commerciales dont les ressources financières et de Recherche et Développement sont souvent bien supérieures aux siennes. Les domaines d'activité de la Société se caractérisent par une évolution technologique et un rythme d'innovation rapide. Il n'y a aucune certitude que la concurrence ne travaille pas actuellement à la mise au point de technologies et de produits d'une efficacité ou rentabilité égale ou supérieure à celle de la Société, ni qu'elle ne le fera pas à l'avenir. Des produits concurrents peuvent s'implanter sur le marché plus rapidement que ceux de la Société, et des avancées médicales ou des développements technologiques rapides par des concurrents peuvent rendre ses produits non compétitifs ou obsolètes avant que la Société ne parvienne à récupérer ses frais de Recherche et Développement, et de commercialisation. Si la Société ou ses produits candidats ne sont pas concurrentiels, cela pourrait avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société.

Le succès commercial futur des produits candidats de la Société dépendra de l'accueil que leur réserveront les médecins, les patients, les payeurs de services de santé et la communauté médicale.

Les produits candidats de la Société en sont à divers stades de développement, et la Société pourrait ne jamais disposer d'un produit à succès sur le plan commercial. Celyad n'est, pour l'heure, agréée pour la commercialisation d'aucun produit. Du fait du risque inhérent au développement de produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux, il est probable que tous les produits candidats de Celyad ne parviendront pas au stade de la commercialisation.

La Société ne s'attend pas à pouvoir commercialiser un produit avant plusieurs années. Par ailleurs, une fois les produits de la Société mis sur le marché, ils pourraient ne pas être prescrits par les médecins, ce qui constituerait un important manque à gagner pour la Société, ou l'empêcherait d'atteindre un seuil de rentabilité. L'adoption des futurs produits de la Société par les médecins, patients et payeurs de soins de santé dépendra de plusieurs facteurs, dont bon nombre sont indépendants de la volonté de la Société, parmi lesquels on compte notamment les facteurs suivants :

- La terminologie employée sur l'étiquette produit ;
- L'acceptation par les médecins, patients et payeurs de soins de santé que le produit est sûr, efficace et rentable ;
- Le côté pratique, la facilité d'utilisation et d'administration et d'autres avantages perçus par rapport à d'autres produits ;
- La prévalence et gravité des événements indésirables ;
- Les restrictions, précautions ou avertissements figurant dans la synthèse des caractéristiques des produits, sur une brochure d'information au patient, sur l'emballage ou sur la notice d'utilisation ;
- Le coût du traitement par des produits de la Société par rapport à des traitements alternatifs ;
- La mesure dans laquelle les produits sont agréés et remboursés dans les listes des hôpitaux et organismes de gestion intégrée des soins ;
- Si les produits sont considérés en traitement de première, de deuxième, de troisième ou de dernière ligne sur la notice et/ou sur la base des conseils au médecin et/ou dans les règles de remboursement.

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

La performance commerciale de la Société dépendra en partie des conditions de détermination du prix de vente de ses produits par les autorités et les organismes publics compétents et les conditions de remboursement déterminées par les autorités de la santé ou les compagnies d'assurance dans les pays où la Société prévoit de commercialiser ses produits. La conjoncture marquée par un contrôle des coûts en matière de soins de santé, la crise économique et financière à laquelle est actuellement confrontée la plupart des pays et l'augmentation des budgets de soins de santé liée au vieillissement de la population grèvent encore davantage les dépenses de santé dans la plupart sinon tous les pays. En conséquence, la pression sur les prix de vente et les niveaux de remboursement augmentent en raison plus particulièrement :

- Des contrôles des prix imposés par plusieurs États ;
- Des politiques budgétaires plus restrictives quant au remboursement de certains produits ;
- De l'augmentation de la difficulté à obtenir et à maintenir un niveau de remboursement suffisant pour des médicaments.

Il est possible que les futurs tarifs fixés n'assurent pas une rémunération des investissements consentis pour le développement des produits candidats de la Société. La capacité de la Société à adapter ses dépenses et ses structures de coûts à la pression s'exerçant sur les prix n'est pas démontrée et est incertaine.

Tous ces facteurs auront un impact direct sur la capacité de la Société de faire des profits sur les produits en question. Les politiques de remboursement partiel ou de non-remboursement des médicaments pourraient avoir des conséquences négatives significatives sur l'activité, les opportunités, la situation financière, les revenus et la croissance de la Société.

L'évolution de la réglementation concernant l'homologation ou l'introduction d'exigences additionnelles en la matière pourraient retarder, voire empêcher la commercialisation des produits candidats.

Le processus d'autorisation administrative est long et coûteux et le calendrier de la commercialisation est difficile à anticiper. Après commercialisation, les produits peuvent faire l'objet d'études de sécurité ou d'autres activités de type pharmacovigilance ou vigilance dispositifs, de restrictions d'utilisation ou être retirés du marché pour diverses raisons, y compris un danger ou une inefficacité démontrée, ou à la suite d'une utilisation au sein d'une population plus large et éventuellement différente de la population ayant fait l'objet des essais précommercialisation du produit.

Les produits candidats de la Société peuvent être sujets à l'évolution du cadre réglementaire ou des conditions de marché. Les lignes directrices administratives peuvent changer pendant la période de développement et d'évaluation, invalidant à divers degrés la stratégie de développement. Les conditions de marché peuvent changer également, ouvrant la porte à de nouveaux concurrents ou de nouvelles lignes directrices de traitement pouvant exiger une modification de la stratégie de développement. Ces facteurs peuvent provoquer des retards importants, accroître le coût des essais, modifier considérablement les hypothèses commerciales, voire déboucher sur un refus d'autorisation de commercialisation.

La Société fait l'objet d'inspections et fera l'objet d'une surveillance de marché de la part de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires en matière de conformité avec les règles interdisant toute publicité de ses produits dans un but autre que celui faisant l'objet de l'homologation.

S'il est interdit au fabricant d'un produit d'en faire la publicité en vue d'une utilisation autre que celle pour laquelle il est conçu, les médecins sont habilités, dans l'exercice de leur profession, à en faire un usage non agréé par les autorités réglementaires compétentes. La réglementation de telles utilisations hors indications approuvées fait l'objet d'interprétations variables et évolutives.

La fabrication et la commercialisation post-homologation des produits de la Société peuvent présenter des profils d'efficacité et de sécurité différents de ceux illustrés par les données cliniques qui ont fondé l'autorisation de tester ou commercialiser de tels produits. Un tel cas de figure pourrait déboucher sur le retrait ou la suspension de l'agrément, ce qui pourrait avoir un effet négatif significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses bénéfices d'exploitation ou ses flux de trésorerie. En outre, les autorités réglementaires peuvent interdire des descriptifs ou des termes publicitaires considérés comme nécessaires ou utiles à une bonne commercialisation des produits de la Société.

Les autorités réglementaires disposent de larges pouvoirs exécutoires, et le non-respect des exigences réglementaires de la part de la Société ou de ses partenaires peut être lourd de conséquences : rappels ou saisies de produits, restrictions à l'exploitation et à la production, annulation d'autorisations de commercialisation, suspension partielle ou totale des agréments administratifs, refus d'avaliser des demandes en souffrance, lettres de mise en garde ou en demeure, injonction, pénalités ou amendes, poursuites civiles ou pénales, emprisonnement.

3.3.3 Risques liés à notre dépendance à des tiers

La Société a obtenu et va obtenir du financement important de la Région Wallonne. Les modalités des accords passés avec la Région peuvent limiter les prérogatives de la Société dans la conclusion de partenariats pour tout ou partie de ses produits.

La Société a conclu durant l'année écoulée de nombreux contrats de financement avec la Région wallonne pour financer partiellement ses programmes de Recherche & Développement. En vertu de ces contrats, la Société aurait besoin de l'accord de la Région wallonne pour toute concession sous licence ou vente à un tiers de tout ou partie de ses produits, prototypes ou installations, ce qui pourrait réduire la capacité de la Société à trouver un partenaire ou à vendre tout ou partie de ses produits.

Par ailleurs, dès l'entrée en « phase d'exploitation » des programmes de Recherche & Développement partiellement financés par la Société, cette dernière doit commencer à rembourser les subventions reçues. La Société pourrait ne pas être en mesure de rembourser ces subventions conformément aux modalités de ces contrats, ou un tel remboursement pourrait nuire au financement de ses activités cliniques et scientifiques.

Les engagements mentionnés ci-dessus sont des engagements contractuels de la Société. Si la Société devait ne pas respecter ses engagements contractuels, elle pourrait être tenue responsable d'une violation de ses engagements contractuels.

La Société compte et continuera à compter sur la collaboration de tiers pour la mise au point de ses programmes de recherche et de ses produits candidats.

La Société est, et devrait rester, tributaire de collaborations avec divers partenaires dans le cadre du développement et de la commercialisation de ses programmes de recherche et produits candidats actuels et à venir. La Société a mené, mène et va continuer à mener des discussions sur les possibilités de partenariat avec diverses sociétés pharmaceutiques et de dispositifs médicaux. Si elle ne parvient pas à maintenir ou à conclure des accords de collaboration raisonnables, le développement de ses programmes de recherche et de ses produits candidats existants et futurs pourrait être retardé, le potentiel commercial de ses produits pourrait changer, et ses coûts de développement et de commercialisation augmenter considérablement.

La dépendance de la Société envers ses partenaires lui fait courir divers risques, dont les risques suivants :

- La Société ne maîtrise pas forcément l'importance des ressources que ses partenaires consacrent à ses programmes de recherche et à ses produits candidats, ni le calendrier s'y rapportant ;
- La Société peut être tenue de renoncer à des droits importants, dont des droits de propriété intellectuelle, de commercialisation et de distribution ;
- Dans le cadre de ses programmes de recherche et de ses produits candidats, la Société dépend de données fournies par des tiers et n'a aucune maîtrise sur les méthodes utilisées par ces derniers pour compiler ces données. Elle peut ne pas bénéficier de garanties officielles ou adéquates de la part de ses partenaires du point de vue de la qualité et de l'exhaustivité des données ;
- Un partenaire peut mettre au point un produit concurrent, seul ou en collaboration avec des tiers, y compris un ou plusieurs concurrents de la Société ;
- La volonté ou la capacité des partenaires de la Société de s'acquitter de leurs obligations contractuelles envers elles peuvent subir l'influence négative de regroupements d'entreprises ou d'une évolution significative de la stratégie commerciale d'un partenaire et/ou ;
- Le développement des programmes de recherche et des produits candidats de la Société peut subir des retards ou une augmentation de coûts du fait de la résiliation ou de l'expiration de contrats collaboratifs de Recherche et Développement.

Le 27 novembre 2018, Ono Pharmaceuticals Co. Ltd. a notifié la Société de sa décision de mettre fin avec effet immédiat au Contrat de Collaboration et de Licence daté du 11 juillet 2016 conclu entre elle et la Société.

La Société s'appuie sur des tiers pour conduire, superviser et contrôler ses essais cliniques. Si ces parties tierces manquaient à leurs obligations contractuelles ou ne devaient pas respecter les échéances prévues, la Société pourrait ne pas obtenir les autorisations administratives devant lui permettre de commercialiser ses produits candidats, ses activités pouvant alors fortement en être affectées.

La Société s'appuie également sur des sociétés en charge de la supervision d'essais cliniques (CRO) et sur des sites spécialisés de recherches cliniques pour que ces dernières soient conduites de manière régulière et adéquate et dans les délais prévus. Même si la Société conclut des accords concernant ces activités, la Société a une influence limitée sur les performances des CRO. La Société contrôlera uniquement certains aspects des activités de ses CRO. Néanmoins, il reviendra à la Société de s'assurer que chacun de ses essais cliniques est mené conformément au protocole et aux normes légales, réglementaires et scientifiques en vigueur et que sa dépendance aux CRO ne dispense pas la Société de ses responsabilités réglementaires.

La Société et ses CRO sont soumis aux règles de Bonnes Pratiques cliniques définies par la FDA concernant la conduite, l'enregistrement et le reporting des résultats des essais cliniques pour garantir la crédibilité et la précision des données et des résultats cliniques mais aussi pour garantir la confidentialité et l'intégrité des données cliniques des participants aux essais. La FDA, les autorités compétentes et les États membres de l'EEA et les autorités réglementaires étrangères équivalentes assurent la mise en œuvre de ces Bonnes Pratiques en réalisant des contrôles périodiques des sponsors cliniques, des investigateurs et des sites cliniques. Si la Société ou ses CRO devaient manquer à leurs obligations en matière de Bonnes Pratiques, les données cliniques générées pourraient être déclarées non fiables et la FDA, l'EMA, ou toute autre autorité réglementaire étrangère, pourrait requérir que la Société réalise des essais cliniques complémentaires avant d'approuver la mise sur le marché. Sur inspection, la FDA peut considérer que les essais cliniques ne respectent pas les règles de Bonnes Pratiques cliniques en vigueur. En outre, les essais cliniques futurs nécessiteront un nombre suffisant de participants pour évaluer la sécurité et l'efficacité des produits candidats. Dès lors, si les CRO ne respectent pas ces règles de Bonnes Pratiques ou ne recrutent pas suffisamment de patients, la Société peut être contrainte à procéder à de nouveaux essais cliniques, ce qui retarderait le processus d'approbation réglementaire.

Étant donné que les CRO ne sont pas des employés de la Société, celle-ci est dans l'impossibilité d'évaluer si le temps passé et les ressources allouées sont suffisants pour réaliser ses programmes (pré)cliniques. Les CRO peuvent également collaborer avec d'autres entités commerciales, en ce compris des concurrents de la Société, pour lesquels lesdits CRO peuvent également conduire des essais cliniques ou développer certains produits, ce qui peut affaiblir la position concurrentielle de la Société. Si les CRO n'exécutent pas parfaitement leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les échéances prévues ou si la qualité et l'adéquation des données cliniques devaient être compromises en raison du défaut des CRO d'adhérer au protocole clinique de la Société ou aux prescriptions réglementaires, les essais cliniques de la Société pourraient devoir être étendus, retardés ou arrêtés, empêchant alors la Société d'obtenir l'autorisation administrative pour commercialiser avec succès ses produits candidats. Le cas échéant, les résultats financiers et les perspectives commerciales relatives aux produits candidats concernés en seraient affectés ; les coûts pourraient augmenter et la capacité de la Société à générer des revenus pourrait être retardée.

En cas d'arrêt de collaboration entre la Société et ses CRO, la Société pourrait être dans l'impossibilité de conclure de nouveaux accords avec des CRO alternatives ou de le faire à des conditions commerciales et/ou financières raisonnables. En

outre, il existe une période de transition naturelle lorsqu'une nouvelle CRO commence à travailler. Par conséquent, cela pourrait affecter la capacité de la Société à rencontrer ses objectifs en matière développement clinique dans les délais escomptés. Même si la société gère consciencieusement ses relations avec les CRO, il ne peut être garanti que ces retards ou obstacles n'auront pas d'impacts négatifs sur ses activités, sa situation et ses perspectives financières.

Les thérapies cellulaires s'appuient sur la disponibilité de matières premières spécifiques pouvant ne pas être disponibles ou ne pas l'être à des conditions acceptables.

Les thérapies cellulaires peuvent requérir l'approvisionnement en matières premières spécifiques, lesquelles sont produites par de petites entreprises aux ressources limitées ou n'ayant que peu d'expérience dans la conduite des affaires. Les fournisseurs peuvent être mal équipés pour répondre aux besoins de la Société, en particulier dans des circonstances inhabituelles comme une inspection de la FDA ou une crise médicale, comme une contamination généralisée. La Société n'a pas de contrat d'approvisionnement avec tous les fournisseurs de ces matières premières et peut donc ne pas être en mesure de conclure des accords avec eux ou de le faire à des conditions acceptables. Par conséquent, la Société peut subir des retards dans la réception de ces matières qui sont des éléments clés dans l'ensemble des processus de production.

De plus, certaines matières premières ne sont parfois fournies que par un seul fournisseur ou un nombre limité de fournisseurs. La Société ne peut pas garantir la continuité des activités de ces fournisseurs ni empêcher que ceux-ci soient rachetés ou absorbés par un concurrent ou une entreprise tierce ne désirent plus poursuivre la production de ces matières premières.

3.3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

Les brevets et le portefeuille de droits de propriété intellectuelle de la Société sont relativement récents et pourraient ne pas protéger suffisamment ses programmes de recherche et produits candidats, nuisant à sa capacité à faire face à la concurrence.

La réussite de la Société sera en partie fonction de sa capacité à obtenir, à protéger et à faire respecter ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les programmes de recherche et produits candidats de la Société font l'objet de plusieurs portefeuilles de demandes de brevet qui font soit l'objet d'une licence à la Société, soit lui appartiennent. Sur les nombreuses demandes de brevet en cours d'examen à la date du présent rapport, six brevets nationaux ont été octroyés en Belgique et quinze aux États-Unis, dont neuf concernent l'immuno-oncologie. Les autres demandes sont toujours en attente. La Société ne peut garantir qu'elle sera à l'avenir en mesure d'élaborer de nouvelles inventions brevetables, ni qu'elle-même ou ses donneurs de licence seront en mesure d'obtenir de nouveaux brevets ou de protéger les droits existants face à une contestation, par des offices des brevets ou d'autres tiers, de leur validité, de leur étendue et/ou de leur applicabilité. La Société ne peut garantir qu'elle est, ou a été, la première à concevoir une invention et à déposer et à maintenir, elle-même ou son donneur de licence, un brevet ou une demande de brevet, notamment parce que dans la plupart des pays, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date de dépôt. Par ailleurs, la Société peut ne pas avoir d'emprise ou seulement une emprise limitée sur l'efficacité avec laquelle ses donneurs de licence préviennent le contournement de leurs brevets et de leur propriété intellectuelle. Le droit des brevets dans le secteur biopharmaceutique étant très incertain, la Société ne peut garantir que les technologies utilisées dans ses programmes de recherche et ses produits candidats seront brevetables, que ses demandes de brevet actuelles ou futures, ainsi que celles de ses donneurs de licence, seront acceptées, que l'étendue de ses brevets suffise à assurer une protection commerciale efficace contre des concurrents disposant de technologies ou de produits comparables, ni que les brevets accordés, à elle ou à ses donneurs de licence, ne seront pas contestés, contournés, invalidés ou rendus inapplicables par des tiers, ce qui permettrait à des concurrents de les détourner ou de les exploiter et la priverait de la protection à laquelle elle peut s'attendre contre ses concurrents. Si la Société ou ses donneurs de licence n'obtiennent pas les brevets voulus sur leurs technologies, ou si les brevets de la Société ou de ses donneurs de licence sont invalidés (par exemple à la suite de la découverte d'art antérieur), des tiers pourraient exploiter ces technologies sans rémunérer la Société. La capacité d'un tiers à exploiter une technologie non brevetée est renforcée par le fait que la demande de brevet publiée comprend la description détaillée de la technologie en question.

La Société ne peut garantir que des tiers, des contractants ou des employés, ne revendiqueront pas la propriété des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle dont elle serait détentrice.

La Société fait appel à un savoir-faire exclusif pour la protection de ses programmes de recherche et de ses produits candidats et de sa plate-forme cardiopoiétique. Maintenir et protéger un tel savoir-faire est difficile. La Société met tout en œuvre pour maintenir son savoir-faire, mais ne peut garantir que ses partenaires, employés, experts-conseils, conseillers et autres tierces parties ne divulgueront pas, sciemment ou non, de l'information confidentielle à la concurrence. Par ailleurs, des concurrents de la Société peuvent acquérir indépendamment des connaissances et un savoir-faire équivalent, ce qui pourrait réduire, voire annuler son avantage concurrentiel.

La protection des brevets, savoir-faire et autre propriété intellectuelle est une entreprise hasardeuse, coûteuse en temps et en argent. La Société ne peut garantir qu'elle parviendra à s'opposer au détournement de ses inventions brevetées, de son savoir-faire et d'autres droits de propriété intellectuelle et de ceux de ses concédants de licence, et un échec dans ce domaine pourrait nuire gravement à sa compétitivité.

À la date du présent rapport, la Société n'a connaissance d'aucune contestation de sa propriété intellectuelle, sinon de la part des offices des brevets dans le cadre normal de l'examen de ce type de dossiers, ni d'aucun contournement.

La Société pourrait porter atteinte aux brevets ou droits de propriété intellectuelle de tiers et faire l'objet de poursuites en matière de brevet, ce qui pourrait être coûteux en temps et argent.

La réussite de la Société sera en partie fonction de sa capacité à travailler sans porter atteinte ni détourner les droits de propriété intellectuelle de tiers. La Société ne peut garantir que ses activités ou celles de ses donneurs de licence ne porteront pas atteinte aux brevets ou à d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. La Société pourrait perdre un temps et une énergie considérables, et dépenser beaucoup d'argent, si elle se voit contrainte de se défendre dans le cadre de procès pour violation d'un brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle intentés contre elle-même ou ses donneurs de licence, que ces poursuites soient justifiées ou non. Par ailleurs, elle ne saurait garantir que ses donneurs de licence ou elle-même sortiront gagnants de telles actions en justice. Si la Société ou ses donneurs de licence sont reconnus coupables de violation des brevets ou droits de propriété intellectuelle de tiers, ils pourraient éventuellement devoir verser des dommages et intérêts considérables, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour la trésorerie et la situation financière de la Société.

La Société peut, par ailleurs, se voir contrainte de cesser le développement, l'exploitation ou la vente du programme de recherche, de produits candidats ou du processus concerné, ou de faire l'acquisition d'une licence sur les droits faisant l'objet de la contestation, ce qui peut être commercialement inabordable, voire impossible.

Il n'y a aucune certitude que les efforts de la Société visant à identifier et délimiter les droits existants préalablement au lancement d'un programme de recherche et développement sur un produit candidat, une méthode, un processus ou une technologie mettront en lumière l'intégralité des droits des tiers en rapport avec ces derniers.

La Société pourrait se trouver dans l'incapacité de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou pourrait mettre fin à certaines activités, ce qui est susceptible d'avoir un impact significatif négatif sur les activités de la Société

La Société pourrait perdre beaucoup de temps, d'énergie et d'argent si elle doit se défendre contre une accusation de violation ou pour défendre ses droits de propriété intellectuelle face à un tiers. Les risques de poursuites par des tiers peuvent s'accroître au fur et à mesure que la Société fait la publicité de ses programmes de recherche et produits candidats. Elle pourrait ne pas parvenir à défendre ses droits face à des poursuites ou plaintes et subir en conséquence des pertes, coûts ou retards considérables relativement à ses plans de commercialisation.

La Société est dépendante d'accord de licence de droits intellectuels de tiers et la résiliation de certaines de ces licences pourrait impliquer la perte significative de droits, pouvant préjudicier ses activités.

La Société est dépendante de brevets, de savoir-faire et de technologie lui appartenant ou appartenant à des tiers. Nous détenons une licence de Trustees of Dartmouth College (« Dartmouth »). Dartmouth peut résilier notre licence si nous échouons à atteindre certaines étapes dans des délais impartis, sauf si nous payons l'étape correspondante. Dartmouth peut résilier la licence si nous sommes en violation de ses termes et conditions, moyennant 30 jours de préavis et l'opportunité de remédier à la violation. De plus, la licence se termine automatiquement si nous devenons insolvables, effectuons un transfert au bénéfice de créanciers, ou si nous déclarons, ou sommes déclarés à l'initiative de tiers, en faillite. De Plus, Dartmouth peut résilier notre licence après le 30 avril 2024 si nous échouons à remplir nos obligations de vente nette pour n'importe quelle année, à moins de payer à Dartmouth les royalties minimum que nous aurions dû payer si nous avons atteint ces objectifs nets de vente minimum. La résiliation des licences concédées ou de n'importe quelle autre licence peut impliquer une perte significative de ses droits et peut affecter sa capacité à commercialiser ses produits candidats. Des litiges en matière de droits intellectuels peuvent également naître entre la Société et ses concédants de licence, et notamment sur les questions suivantes :

- L'étendue des droits concédés et autres litiges de nature interprétative ;
- La mesure dans laquelle sa technologie et ses activités portent atteinte aux droits intellectuels du concédant de licence qui ne sont pas couverts par un accord de licence ;
- Le droit pour la Société de sous-lieutenant les brevets, ou autres droits, à des tiers avec lesquels la Société développe des collaborations ;

- Le montant et le moment du paiement liés à la réalisation d'étapes importantes ainsi que le paiement des royalties ;
- La capacité de la Société à remplir ses obligations relatives à l'usage de la technologie sous licence en rapport avec le développement et la commercialisation de ses produits candidats ;
- La répartition entre la Société, ses partenaires et ses concédants de licence, des droits de propriété (intellectuelle) sur les inventions et le savoir-faire résultant des collaborations établies entre elles, ou de l'usage des droits intellectuels donnés en licence.

En cas de litige relatif aux droits intellectuels donnés en licence et qui affecterait la capacité de la Société à maintenir ses accords existants en matière de licence à des conditions acceptables, la Société pourrait être dans l'impossibilité de développer ou de commercialiser avec succès les produits candidats pour lesquels lesdites licences sont nécessaires. Les risques liés à la protection des droits intellectuels sont tout autant liés aux droits que la Société reçoit en licence que ceux qu'elle détient à titre personnel. Si la Société ou les donneurs de licences manquaient à protéger adéquatement leurs droits de propriété intellectuelle, la capacité de la Société à commercialiser ses produits pourrait en être affectée.

Les licences de la Société peuvent être résiliées si elle est incapable de remplir ses obligations de paiement selon ses contrats (notamment si la société est incapable d'obtenir des financements additionnels).

Nous pourrions ne pas parvenir à obtenir ou à garder une protection par brevet adéquate pour un ou plusieurs de nos produits candidats.

Le processus de brevetabilité est long et coûteux et tant Celyad que les actuels ou futurs preneurs ou donneurs de licence pourraient ne pas être en mesure de déposer et maintenir des brevets sur certains aspects de nos produits candidats ou délivrer des technologies à temps et à coûts raisonnables. Il est aussi possible que Celyad, et les actuels ou futurs preneurs ou donneurs de licence ne parviennent pas à identifier les aspects brevetables des inventions créées au cours du développement ou dans le cadre des activités de commercialisation, dans un délai qui soit suffisant pour obtenir une protection de ces aspects par brevet. Par conséquent, nos brevets et demandes de brevets peuvent ne pas être maintenus et protégés pour servir utilement les meilleurs intérêts de notre entreprise. Il est possible que des erreurs lors de la préparation du dépôt de nos demandes de brevet surviennent, relatives notamment à la revendication d'une éventuelle priorité, aux droits d'invention, à la portée des revendications ou à des modifications des conditions du brevet. En vertu de nos contrats de licence existants avec la Mayo Foundation for Medical Education and Research et le Trustees of Dartmouth College, nous avons le droit, mais pas l'obligation, de faire valoir nos droits sur les brevets qui nous ont été donnés en licence.

Si nos donneurs de licences actuels ou nos futurs preneurs ou donneurs de licence, ne coopèrent pas pleinement ou s'opposent au dépôt, au maintien ou la mise en œuvre des droits de brevets, ces droits pourraient être compromis et nous pourrions ne pas être en mesure d'empêcher des tierces parties de fabriquer, d'utiliser et de commercialiser des produits concurrents. En cas d'erreur lors de la préparation de nos brevets ou demandes de brevet, ceux-ci pourraient être déclarés invalides et les droits qui en découlent, ne pas pouvoir être exercés.

En outre, nos concurrents pourraient développer, de manière indépendante, des connaissances, des méthodes et un savoir-faire équivalent. Ces circonstances pourraient affecter notre capacité à contrer la concurrence de tierces parties, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur nos activités, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Nous avons actuellement déposé des brevets et des demandes de brevet pour nos produits candidats et nos dispositifs médicaux et nous prévoyons de déposer des demandes de brevet supplémentaires dans plusieurs pays, notamment au sein de l'Union européenne et aux États-Unis. Nous ne pouvons toutefois pas prédire :

- Si et quand des brevets seront délivrés ;
- Le degré et le niveau de protection que les brevets délivrés nous donneront contre des concurrents, et notamment si des tierces parties trouveront des moyens d'invalider ou de déjouer autrement nos brevets ;
- Si des tiers déposeront ou obtiendront des brevets couvrant des aspects similaires à ceux couverts par nos brevets ou demandes de brevet ;
- Si nous devons initier des poursuites judiciaires ou administratives pour défendre nos droits de brevet, ce qui pourrait être coûteux, quelle que soit l'issue de la procédure.

Nous ne pouvons pas être certains, toutefois, que les revendications de nos demandes de brevet en cours seront considérées comme brevetables par les offices de brevets de certains pays ou que les revendications de nos brevets délivrés seront considérées par les tribunaux locaux comme valides et applicables.

La portée des brevets dans le domaine biotechnologique et pharmaceutique peut être incertaine et l'évaluation de la portée de ces brevets implique des analyses légales et scientifiques complexes. Les demandes de brevet que nous possédons ou détenons en licence peuvent ne pas aboutir à l'octroi d'un brevet dont les revendications couvriraient nos produits candidats ou leur usage dans l'Union européenne, aux États-Unis ou dans d'autres pays. Même si les brevets sont délivrés avec succès,

des tiers peuvent remettre en question leur validité et leur portée, ce qui pourrait entraîner la limitation, la nullité ou l'inapplicabilité de ces brevets. En outre, même s'ils ne sont pas remis en question, nos brevets et demandes de brevet peuvent ne pas protéger correctement notre propriété intellectuelle ni empêcher des tiers de concevoir leurs produits en évitant qu'ils ne tombent dans le champ des revendications de nos brevets. Le fait que l'ampleur ou la portée de la protection offerte par les demandes de brevet que nous détenons sur nos produits candidats soit mise en cause pourrait dissuader les entreprises de collaborer avec nous et pourrait donc fragiliser notre capacité à commercialiser nos produits candidats. En outre, dans la mesure où les demandes de brevet sont confidentielles dans la plupart des pays pendant une certaine période après le dépôt, nous ne pouvons pas être certains que nous sommes les premiers à déposer une demande de brevet liée à nos produits candidats.

Les brevets ont une durée limitée. Diverses extensions sont disponibles. Néanmoins, la durée de vie d'un brevet et la protection qu'il offre sont limitées. La longue période entre le dépôt du brevet et l'approbation réglementaire d'un produit candidat limite, en outre, la période pendant laquelle nous pouvons commercialiser un produit candidat sous brevet, ce qui peut affecter en particulier la rentabilité de nos jeunes produits candidats. Si nous rencontrons des retards lors de nos essais cliniques, la période pendant laquelle nous pourrions commercialiser nos produits candidats sous brevet serait réduite. Sans protection par brevet pour nos produits candidats, nous nous exposerions à la concurrence de versions biosimilaires de nos produits candidats.

Nous pourrions ne pas être en mesure de protéger nos droits de propriété intellectuelle à travers le monde.

Le dépôt, le maintien et la défense des brevets sur nos produits candidats dans tous les pays du monde seraient trop onéreux. En outre, les législations de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que les législations européennes et américaines. Par conséquent, nous pourrions ne pas être en mesure d'empêcher des tierces parties d'utiliser nos inventions dans certains pays ou d'y vendre ou y importer nos produits. Des concurrents pourraient utiliser nos technologies dans des pays où nous n'avons pas obtenu de protection par brevet pour développer leurs propres produits et ensuite exporter des produits de contrefaçon vers les territoires où nous avons une protection par brevet, mais où leur mise en œuvre est compliquée. Ces produits pourraient concurrencer nos produits dans la mesure où nos brevets ou autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas être efficaces ou suffisants pour contrer cette concurrence.

De nombreuses entreprises ont rencontré des problèmes significatifs de protection et de défense des droits de propriété intellectuelle dans différentes juridictions. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier certains pays en voie de développement, ne favorisent pas la protection effective des brevets, des secrets commerciaux et des autres droits de propriété intellectuelle, en particulier dans le domaine biotechnologique, ce qui pourrait limiter notre faculté à mettre un terme aux violations de nos brevets ou à la commercialisation de produits concurrents qui porteraient atteinte à nos droits en général. Les procédures visant à faire valoir nos droits de brevet dans certains pays peuvent impliquer des coûts substantiels et détourner nos efforts et notre attention d'autres aspects de nos activités, pourraient menacer nos brevets de nullité ou en réduire leur portée, compromettre la délivrance de nos demandes de brevet et encourager des tierces parties à intenter des actions contre nous. Nous pourrions ne pas obtenir gain de cause dans les procédures que nous initiions et les dommages et intérêts ou autres mesures accordées, pourraient ne pas être significatifs, commercialement parlant. Par conséquent, nos efforts pour faire valoir nos droits de propriété intellectuelle peuvent être inopportuns en tant qu'ils viseraient à tirer profit de la propriété intellectuelle que nous développons et brevetons, commercialement parlant.

Nous pourrions être impliqués dans des procès visant à protéger ou à faire valoir nos brevets ou les brevets de nos donneurs de licence, ce qui pourrait être long, coûteux et infructueux.

Des concurrents pourraient violer nos brevets ou les brevets de nos donneurs de licence. Pour mettre un terme à ces violations ou à une utilisation illégale, nous pourrions être contraints d'introduire des actions en contrefaçon de brevet qui pourraient s'avérer longues et coûteuses. En outre, dans une procédure en contrefaçon ou une action en jugement déclaratif, un tribunal peut décider qu'un ou plusieurs de nos brevets ne sont pas valables ou susceptibles d'être mis en œuvre et peut refuser d'ordonner la cessation de l'usage de la technologie en question sous prétexte que nos brevets ne couvrent pas la technologie concernée. Une issue défavorable lors d'un litige peut augmenter le risque que nos brevets soient déclarés nuls ou inapplicables, que leur protection soit interprétée restrictivement ou qu'ils doivent être modifiés d'une manière telle qu'ils ne couvrent au final plus nos produits candidats. Une issue défavorable lors d'un litige peut également mettre en péril la délivrance de nos demandes de brevet en cours. La défense de nos brevets, quelle que soit l'issue donnée au litige, impliquerait des frais substantiels liés au contentieux et pourrait détourner une partie de nos ressources humaines des activités principales de la Société. Des procédures spécifiques initiées pourraient être nécessaires en vue de déterminer la priorité de certaines inventions ou la qualité d'inventeur, en rapport avec nos brevets ou demandes de brevet ou ceux de nos donneurs de licence. Une issue défavorable pourrait impliquer une perte de droits de brevet et nous interdire l'usage d'une technologie et nous priver de la faculté de réclamer à la partie gagnante qu'elle prenne une licence sur nos produits. Nos activités pourraient être compromises si la partie gagnante ne nous offre pas une licence sur sa technologie à des conditions commerciales raisonnables. Toute procédure et action diverse peut donner lieu à une décision contraire à nos

intérêts et, même en cas d'issue favorable, à des frais substantiels et au détournement de l'attention de notre direction et de notre personnel.

En outre, en raison de l'importance inhérente à certaines procédures dans certaines juridictions, en matière de propriété intellectuelle, il existe un risque que certaines de nos informations confidentielles soient divulguées à cette occasion, sans oublier les éventuelles annonces publiques des résultats des audiences, des réunions ou d'autres procédures ou développements en cours. Si des analystes ou des investisseurs perçoivent ces résultats comme étant négatifs, cela pourrait avoir un impact négatif important sur le prix de nos actions ordinaires.

Les brevets délivrés couvrant nos produits candidats pourraient devenir non valables ou inapplicables s'ils sont remis en question devant un tribunal ou une autorité compétente.

Si nous, ou l'un de nos donneurs de licence, initiions une procédure juridique contre un tiers pour faire valoir nos droits de brevet sur nos produits candidats, le défendeur pourrait introduire une demande reconventionnelle en nullité de ce brevet. Les tiers peuvent également formuler des objections semblables devant des instances administratives, même en dehors du contexte d'un litige judiciaire. Ces mécanismes incluent des procédures de réexamen, de revue inter partes, de revue post-octroi ou d'opposition. Ces procédures peuvent entraîner la nullité des brevets ou à l'obligation de modifier nos brevets avec pour conséquence qu'ils pourraient ne plus couvrir et protéger nos produits candidats. L'issue des procédures en nullité ou de réexamen est imprévisible. En ce qui concerne la validité de nos brevets, par exemple, nous ne pouvons pas être certains qu'il n'existe pas d'art antérieur invalidant dont nous, notre conseil en brevets ou l'examineur de l'office des brevets concerné n'aurions pas été informés. Si le défendeur devait obtenir gain de cause dans une procédure en nullité ou en réexamen, nous perdriions au moins une partie, voire l'intégralité, de la protection par brevet de nos produits candidats, ce qui pourrait avoir un impact matériel négatif sur nos activités.

Nous pourrions être sujets à des revendications selon lesquelles nos collaborateurs, consultants ou entrepreneurs indépendants ont utilisé ou divulgué à tort des informations confidentielles de tiers.

Dans le cadre de nos collaborations, nous recevons des informations confidentielles appartenant à des tiers. Certains de nos membres de personnel étaient précédemment employés dans d'autres entreprises biotechnologiques ou pharmaceutiques. Nous pourrions être sujets à des revendications selon lesquelles nous ou nos collaborateurs, consultants ou cocontractants indépendants aurions utilisé ou divulgué par inadvertance ou autre, des informations confidentielles appartenant à ces tiers ou aux anciens employeurs de nos collaborateurs. Un procès peut s'avérer nécessaire pour nous contester ces allégations. Même si nous obtenons gain de cause, une procédure judiciaire peut impliquer des coûts substantiels et détourner l'attention de notre direction et de nos collaborateurs.

3.3.5 Risques liés à l'organisation, la structure et l'opération de la Société

Maintien d'une haute qualité de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et autres règles industrielles.

Celyad et ses fournisseurs clés actuels et à venir doivent se conformer en permanence aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (dernière mise à jour) et à la réglementation correspondante mise en place par les autorités de régulation. La mise en conformité avec cette réglementation exige de la Société et de ses fournisseurs un important investissement en temps, en argent et en énergie dans différents domaines de la conception et la mise au point, des essais, de la production, de la tenue des dossiers et du contrôle de qualité, pour faire en sorte que les produits satisfassent aux exigences techniques et administratives applicables. Le non-respect de ces exigences pourrait déboucher sur une exécution forcée à l'encontre de la Société, y compris la saisie de produits et l'interruption de la production. N'importe lequel de ces fournisseurs tiers, et la Société elle-même, peuvent également faire l'objet d'audits de la part des autorités de régulation. Si l'un des fournisseurs tiers, ou la Société elle-même, manque au respect des BPF (dernière mise à jour) ou d'autres réglementations en vigueur en matière de fabrication, la Société pourrait se trouver dans l'impossibilité de développer et de commercialiser les produits.

La Société dépend d'un seul site de production.

La Société est exposée à des risques inhérents à l'exploitation d'un site de fabrication unique. Toute perturbation telle — incendie, catastrophe naturelle, vandalisme, — pourrait grever considérablement ses capacités de production. La Société n'a mis en place aucun plan de production de substitution, et n'a adopté aucune mesure de reprise après sinistre. En cas de perturbation, la Société devra mettre en place une solution de production de substitution. Cela exigerait des capitaux importants de la part de la Société, que la Société puisse ne pas pouvoir lever ou ne pas le faire à des conditions commercialement raisonnables. En outre, elle devrait faire face à des mois, voire des années de retards de fabrication, le temps de construire ou de trouver des locaux de remplacement et d'obtenir les autorisations administratives. Dans ce cas,

la Société serait dans l'incapacité de répondre aux besoins de la fabrication ou de le faire en respectant les échéances posées. Par ailleurs, l'exploitation d'une nouvelle installation peut s'avérer plus coûteuse que celle du site actuel. Enfin, une assurance pertes d'exploitation ne compensera pas forcément les pertes subies, la différence étant alors à la charge de la Société. Pour toutes ces raisons, un événement perturbateur important sur le site de production pourrait être très lourd de conséquences, y compris pour la stabilité financière de la Société.

La Société va devoir augmenter ses capacités de production.

La Société estime qu'il lui faudra étendre ses capacités de production pour répondre à la demande une fois la commercialisation de ses produits autorisée. La Société pourrait ne pas être en mesure de procéder à cette expansion dans les temps ou sans dépasser les limites budgétaires, ou ne pas obtenir les autorisations administratives voulues pour une telle expansion, à tout le moins en temps utile. Dans cette éventualité, elle serait dans l'incapacité de répondre à la demande pour ses produits. Elle peut avoir des difficultés à trouver des sites adaptés ou des conditions de location de tels sites qui soient commercialement raisonnables. Elle peut aussi avoir du mal à trouver un partenaire commercial pour la construction ou le financement de ces installations. La Société devra obtenir une certification BPF pour sites de fabrication de produits commerciaux. Cette démarche peut prendre beaucoup de temps, voire ne jamais aboutir.

La Société est fortement dépendante de son personnel clé, et si la Société est incapable d'attirer, motiver ou retenir son personnel hautement qualifié, la Société pourrait ne pas être en mesure de mettre en place sa stratégie commerciale.

La Société est fortement dépendante des membres composant son Equipe de Management Exécutif et son CEO, ainsi que de son personnel médical et scientifique. La perte des services fournis par n'importe quel membre de son Equipe de Management Exécutif, ses employés-clé, et autres conseillers scientifiques ou médicaux, et la difficulté ou l'impossibilité de trouver un remplaçant adéquat, peut causer des retards dans le développement des produits et porter préjudice à l'activité de la Société.

La concurrence existante dans le secteur biotechnologique pour s'adjoindre du personnel qualifié est intense et le turnover peut être important, ce qui peut limiter la capacité de la Société à engager et retenir ce personnel qualifié ou de le faire à des conditions acceptables.

Pour inciter les travailleurs porteurs de valeur à rester au sein de la Société, et en complément du salaire et des primes éventuelles, la Société leur fournit des warrants à échéance régulière. La valeur attachée à ces instruments peut varier significativement et être affectée par la valeur de l'action et dès lors, peut parfois être insuffisante pour contrebalancer les offres plus lucratives proposées par les autres sociétés. La Société n'a pas conclu d'assurance-vie couvrant le risque de décès de ces personnes clés ou d'autres employés de la Société.

La Société a une expérience limitée en vente, marketing et distribution.

Compte tenu de son stade de développement, la Société n'a encore commercialisé aucun produit, et n'a donc qu'une expérience limitée de la commercialisation, du marketing et de la distribution de traitements. En conséquence, la Société devra acquérir une expertise en marketing et développer sa propre infrastructure de vente et marketing et devra supporter des dépenses additionnelles, focaliser l'attention du management, mettre en œuvre de nouvelles compétences et prendre le temps nécessaire pour construire l'organisation et la structure appropriées pour commercialiser le(s) produit(s) pertinent(s) conformément aux lois applicables.

Bien que plusieurs des managers de la Société aient participé à la commercialisation ou au lancement de produits médicaux de haute technologie, rien ne dit que cette expérience limitée suffira à assurer l'efficacité de la commercialisation des produits candidats de la Société. La Société pourrait se trouver dans l'impossibilité d'attirer un personnel de vente et de marketing qualifié à des conditions acceptables, ce qui constituerait un obstacle à la concrétisation de ses objectifs commerciaux. Ceci pourrait avoir des conséquences négatives significatives sur l'activité, les opportunités, la situation financière, les revenus et la croissance de la Société.

La Société va devoir augmenter sa taille et ses capacités ; elle pourrait faire face à des difficultés dans le cadre de la gestion de cette croissance.

Au 31 décembre 2018, la Société comptait 90 employés et 7 Senior Managers, dont 5 sous contrat de service et 2 sous contrat d'emploi, lesquels travaillent pour la plupart à temps plein. Étant donné le passage des produits candidats à une phase clinique avancée et en prévision d'une commercialisation, la Société doit accroître son personnel au sein des équipes de management, opérationnelles, de ventes, de marketings, financières et autres. La croissance future augmentera la responsabilité des membres de l'Équipe de Management exécutif, et notamment :

- L'identification, le recrutement, l'intégration, le maintien et la motivation des nouveaux employés ;
- La gestion effective du développement des efforts internes de la Société, en ce compris la révision du protocole clinique et les audits de la FDA en rapport avec les produits candidats, tout en se conformant aux engagements contractuels pris et obligations envers les tiers ;
- L'amélioration de ses contrôles opérationnels, financiers et de gestion, ses systèmes de reporting et les procédures internes.

Les performances financières futures de la Société et sa capacité à commercialiser ses produits candidats dépendront, en partie, de la capacité de la Société à gérer sa future croissance et le management pourrait devoir accorder une attention très importante à d'autres tâches que celles liées à l'activité journalière de la Société, et notamment devoir consacrer beaucoup de temps à gérer les activités de croissance.

Si la Société n'est pas en mesure de grandir par l'engagement de nouveaux employés ou par l'établissement de collaborations avec des groupes de consultants ou des nouveaux cocontractants, la Société pourrait ne pas être capable d'assumer les tâches requises pour le développement et la commercialisation des produits candidats et, dès lors, atteindre ses objectifs de recherche, de développement et de commercialisation.

De futures acquisitions ou la conclusion de partenariats stratégiques pourraient avoir comme conséquence l'obligation d'augmenter les capitaux de la Société, la dilution des droits des actionnaires existants, la contraction de nouvelles dettes ou l'obligation de supporter d'éventuels passifs supplémentaires.

La Société examine différentes opportunités d'acquisition et de partenariats stratégiques, en ce compris l'obtention de licences ou l'acquisition de produits complémentaires, de droits intellectuels, de technologies ou d'activités. Toute acquisition et tout partenariat stratégique entraînent une part de risques, et notamment :

- L'augmentation des dépenses opérationnelles et les exigences en matière de trésorerie ;
- Le risque de devoir supporter des dettes supplémentaires ;
- L'émission de titres ;
- L'intégration des opérations, des droits intellectuels et des produits résultant de l'acquisition d'une société, en ce compris les difficultés liées au sort du nouveau personnel ;
- La perte d'attention du management envers ses programmes de produits existants, par l'attention portée à l'opération d'acquisition ou de fusion ;
- Le maintien et le risque de perte du personnel-clé, les incertitudes relatives à la capacité de la Société à maintenir ses collaborations commerciales-clés ;
- Les risques et incertitudes liés à l'entité qui fait l'objet de la transaction, en ce compris les prospects, les produits existants et les produits candidats lui appartenant ou encore les autorisations administratives ;
- L'incapacité de la Société à tirer suffisamment de revenus des technologies et/ou produits acquis pour rencontrer ses objectifs liés à l'acquisition ou même pour couvrir les frais liés à l'acquisition ou le maintien des activités qui s'y rapportent.

En outre, si la Société procède à des acquisitions, la Société peut émettre des titres entraînant la dilution des droits existants ; contracter des dettes supplémentaires, supporter d'importantes dépenses et acquérir des actifs intangibles pouvant impliquer des dépenses d'amortissement importantes. En outre, la Société peut ne pas être en mesure d'identifier les opportunités d'acquisition et cette incapacité peut entraver sa capacité à croître et à accéder à la technologie et aux produits qui peuvent être importants pour le développement de ses activités.

L'échec du déploiement de notre infrastructure financière et de l'amélioration de nos systèmes et contrôles comptables peut entraver notre capacité à nous conformer aux exigences de reporting financier et de contrôles internes imposées aux entreprises cotées en bourse.

En notre qualité de société cotée, nous agissons dans un environnement réglementaire de plus en plus exigeant qui nous impose de nous conformer notamment à la loi Sarbanes-Oxley de 2002, aux règles afférentes, à des obligations de divulgation substantielles, à des exigences de reporting plus court et aux règles comptables complexes de la Securities and Exchange Commission. Les responsabilités de la Société imposées par la loi Sarbanes-Oxley comprennent la mise en place d'une surveillance d'entreprise et d'un contrôle interne adéquat sur le reporting financier et les contrôles et les procédures de divulgation d'informations. Des contrôles internes efficaces sont nécessaires pour que nous produisions des rapports financiers fiables et sont importants pour aider à prévenir la fraude financière.

Nous disposons d'un personnel comptable et d'autres ressources limitées pour répondre aux contrôles et procédures internes. Notre cabinet indépendant d'experts-comptables n'a pas réalisé d'audit de notre contrôle interne sur le reporting financier.

Notre direction peut conclure que notre contrôle interne du reporting financier n'est pas efficace. En outre, même si notre direction concluait que notre contrôle interne sur le reporting financier est efficace, notre cabinet indépendant d'experts-comptables peut publier, après avoir réalisé ses propres tests indépendants, un rapport mitigé s'il n'est pas satisfait de nos contrôles internes ou du niveau de documentation, de conception, de réalisation ou d'évaluation de nos contrôles ou s'il interprète les exigences pertinentes différemment. En outre, après notre introduction en bourse, nos obligations de reporting peuvent mettre notre direction, nos ressources financières et opérationnelles et nos systèmes à rude épreuve dans un avenir prévisible. Nous pourrions ne pas être en mesure de terminer notre évaluation, nos tests et nos rectifications requises à temps.

Les opérations internationales de la Société lui font supporter des risques divers et son incapacité à gérer ces risques peut affecter son résultat opérationnel.

La Société fait face à un risque opérationnel important en raison du caractère international de ses activités, et notamment :

- La fluctuation des taux de change ;
- Les risques potentiels ou les conséquences fiscales inattendues, en ce compris les pénalités éventuelles résultant du non-respect des délais de soumission de ces déclarations fiscales ou des contestations émises par les autorités fiscales relatives aux politiques de prix de transfert ;
- Les modifications potentielles des règles de comptabilité pouvant influencer la situation financière et les résultats ;
- Le fait d'être soumise à des législations et obligations réglementaires complexes, changeantes et différentes en raison de la multiplicité des pays concernés et l'obligation de conformité à une large variété de lois étrangères, traités et dispositions réglementaires ;
- La protection limitée des droits intellectuels, ou la difficulté de mise en œuvre de celle-ci, dans certains pays ;
- La difficulté d'attirer ou de retenir du personnel qualifié ;
- Les restrictions imposées par les règles en matière de droit du travail et par les lois touchant les activités commerciales de la Société, en ce compris, les règles de résiliation unilatérale ou de modification des contrats et ;
- La variabilité des projets de gouvernement, des conditions politiques et économiques globales ; l'instabilité civile et politique, le terrorisme, les épidémies ou autres catastrophes ou événements majeurs, et la rupture potentielle de confiance entre la Société et ses fournisseurs ou clients dus à ces changements ou événements ; des tarifs, mesures de protection commerciales ou embargo, des exigences en matière d'importation ou d'exportation, et autres barrières commerciales.

3.3.6 Risques liés à la détention d'actions

Si les analystes en valeurs mobilières ou de l'industrie ne publient pas de recherches ou publient des recherches inexactes ou défavorables à l'égard des activités de la Société, le prix des actions et le volume des opérations pourraient diminuer.

Le marché de négociation des titres dépend en partie de la recherche et des rapports que les analystes en valeurs mobilières ou du secteur publient au sujet de la Société ou de ses activités. Si aucun ou peu d'analystes du secteur ou des valeurs mobilières ne couvrent la Société, le cours de l'action serait affecté négativement. Si un ou plusieurs des analystes qui couvrent la Société déclassaient les titres ou publiaient des recherches incorrectes ou défavorables sur ses activités, le prix des titres diminuerait probablement. Si un ou plusieurs de ces analystes cessent de couvrir la Société ou omettent de publier régulièrement des rapports sur la Société ou abaissent la cote des titres, la demande pour les titres pourrait diminuer, ce qui pourrait faire baisser le cours des titres ou le volume des opérations.

Le cours des actions pourrait être négativement impacté par des ventes réelles ou prévues d'un nombre important d'actions

La vente d'un nombre important d'Actions sur les marchés publics, ou la perception que de telles ventes pourraient avoir lieu, pourrait entraîner une baisse du cours des actions. La Société ne peut faire aucune prévision quant à l'effet d'une telle vente ou perception de ventes potentielles sur le cours des Actions.

Un marché public de nos actions n'est pas garanti

La Société ne peut garantir la mesure dans laquelle la liquidité des titres peut être soutenue. En l'absence d'un tel marché liquide pour les actions, le prix des actions pourrait être influencé. La liquidité du marché pour les actions pourrait être

affectée par diverses causes, y compris les facteurs identifiés dans le prochain facteur de risque (ci-dessous) ou par un intérêt réduit des investisseurs dans le secteur de la biotechnologie.

Le cours des actions peut fluctuer considérablement en fonction de divers facteurs

Un certain nombre de facteurs peuvent avoir une incidence importante sur le cours des Actions. Les principaux facteurs sont l'évolution des résultats d'exploitation de la Société et de ses concurrents, les annonces d'innovations technologiques ou de résultats concernant les produits candidats, les changements dans les estimations de bénéfices des analystes.

Parmi les autres facteurs susceptibles de faire fluctuer le cours des actions ou d'influencer la réputation de la Société, mentionnons, entre autres :

- l'évolution des droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets ;
- l'information publique concernant les résultats réels ou potentiels relatifs aux produits et aux produits candidats en cours de développement par les concurrents de la Société ;
- les résultats réels ou potentiels relatifs aux produits et produits candidats en cours de développement par la Société elle-même ;
- l'évolution de la réglementation et de l'établissement des prix et des remboursements des médicaments en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays ;
- toute publicité découlant d'affaires commerciales, d'éventualités, de litiges ou d'autres procédures, des actifs de la Société (y compris l'imposition d'un privilège), de sa direction ou de ses actionnaires importants ou de partenaires ;
- des divergences dans les résultats financiers par rapport aux attentes du marché boursier ;
- L'évolution de la conjoncture générale de l'industrie pharmaceutique et de la conjoncture économique, financière et commerciale dans les pays où la Société exerce ses activités.

De plus, les marchés boursiers ont de temps à autre connu une volatilité extrême des cours et des volumes qui, en plus de la conjoncture économique, financière et politique générale, pourrait avoir une incidence sur le cours des actions, peu importe les résultats d'exploitation ou la situation financière de la Société.

La Société n'a pas actuellement l'intention de verser des dividendes sur ses actions ordinaires dans un avenir prévisible et, par conséquent, votre seule possibilité d'obtenir un rendement sur votre investissement pendant cette période est si le cours des titres augmente.

La Société n'a actuellement pas l'intention de verser des dividendes dans un futur proche. Toute recommandation de son Conseil d'Administration de verser des dividendes dépendra de nombreux facteurs, dont sa situation financière (y compris les pertes reportées), ses résultats d'exploitation, les exigences juridiques et d'autres facteurs. En outre, en vertu de la législation belge, le calcul des sommes distribuables aux actionnaires, sous forme de dividendes ou autre, doit être déterminé sur la base de ses comptes statutaires non consolidés établis conformément aux règles comptables belges. En outre, conformément à la loi belge et à ses statuts, la Société doit affecter chaque année un montant d'au moins 5% de son bénéfice net annuel selon ses comptes statutaires non consolidés à une réserve légale jusqu'à ce que la réserve atteigne 10% de son capital social. Par conséquent, il est peu probable que la Société verse des dividendes ou d'autres distributions dans un avenir prévisible. Si le cours des titres ou des actions ordinaires sous-jacentes diminue avant que la Société ne verse des dividendes, les investisseurs subiront une perte sur leur placement, sans qu'il soit probable que cette perte soit compensée en partie ou en totalité par des dividendes en espèces futurs éventuels.

Les dispositions du droit national belge relatives aux offres publiques d'acquisition peuvent rendre une offre difficile.

Les offres publiques d'acquisition sur ses actions et autres titres avec droit de vote, tels que les warrants ou les obligations convertibles, le cas échéant, sont soumises à la loi belge du 1er avril 2007 sur les offres publiques d'acquisition, telle que modifiée et mise en œuvre par l'arrêté royal du 27 avril 2007, ou Arrêté Royal, et au contrôle de l'autorité belge des services et marchés financiers, ou FSMA. Des offres publiques d'achat doivent être faites sur l'ensemble de ses titres avec droit de vote, ainsi que sur tous les autres titres donnant droit à la souscription, à l'acquisition ou à la conversion en titres avec droit de vote de ses détenteurs. Avant de présenter une offre, l'initiateur doit publier et diffuser un prospectus, qui doit être approuvé par la FSMA. Le soumissionnaire doit également obtenir l'approbation des autorités compétentes en matière de concurrence, lorsque cette approbation est légalement requise pour l'acquisition de la Société. La loi belge du 1er avril 2007 prévoit qu'une offre obligatoire devra être lancée sur l'ensemble de ses actions et valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires si une personne, du fait de sa propre acquisition ou de l'acquisition par des personnes agissant de concert avec elle ou par des personnes agissant pour son compte, détient directement ou indirectement plus de 30% des titres donnant droit de vote dans une société qui a son siège en Belgique et dont une partie au moins des titres conférant le droit de vote sont cotés sur un marché réglementé ou sur une plateforme multilatérale désignée par le décret royal. Le seul fait

de dépasser le seuil en cause par l'acquisition d'une ou plusieurs actions donnera lieu à une offre publique d'achat obligatoire, que le prix payé dans le cadre de l'opération considérée soit supérieur ou non au prix du marché actuel.

Plusieurs dispositions du droit belge des sociétés et certaines autres dispositions du droit belge, telles que l'obligation de déclarer les participations importantes et le contrôle des fusions, peuvent s'appliquer à la Société et rendre plus difficile une offre publique d'achat, une fusion, un changement de direction ou un autre changement de contrôle hostile. Ces dispositions pourraient décourager d'éventuelles tentatives d'acquisition que des tiers pourraient envisager et ainsi priver les actionnaires de la possibilité de vendre leurs actions moyennant une prime (qui est généralement offerte dans le cadre d'une offre publique d'achat).

La Société pourrait être exposée à un risque accru de recours collectifs en matière de valeurs mobilières.

Historiquement, les recours collectifs en valeurs mobilières ont souvent été intentés contre une société à la suite d'une baisse du cours de ses titres. Ce risque est d'autant plus important pour la Société que les sociétés de biotechnologie et les sociétés biopharmaceutiques ont connu une volatilité importante du cours des actions au cours des dernières années. Si la Société devait être poursuivie en justice, cela pourrait entraîner des coûts importants et un détournement de l'attention et des ressources de la direction, ce qui pourrait nuire à ses activités.

Les détenteurs d'actions en dehors de la Belgique et de la France peuvent ne pas être en mesure d'exercer leur droit de préemption (avis pour les investisseurs belges non-résidents).

En cas d'augmentation de son capital social en cash, les porteurs d'actions bénéficient généralement d'un droit de préemption total, sauf si ces droits sont exclus ou limités soit par une résolution de l'assemblée générale, soit par une résolution du conseil d'administration (si le conseil d'administration a été autorisé par l'assemblée générale dans les statuts à augmenter ainsi le capital social). Certains détenteurs d'actions en dehors de la Belgique ou de la France pourraient ne pas être en mesure d'exercer leur droit de préemption si les lois locales sur les valeurs mobilières n'ont pas été respectées. En particulier, les porteurs américains d'actions pourraient ne pas être en mesure d'exercer leurs droits de préemption à moins qu'une déclaration d'enregistrement en vertu de la Securities Act ne soit déclarée valide à l'égard des actions pouvant être émises à l'exercice de ces droits ou qu'une dispense des exigences d'enregistrement soit disponible. La Société n'a pas l'intention d'obtenir une déclaration d'enregistrement aux Etats-Unis ou de remplir une quelconque obligation dans d'autres juridictions (autres que la Belgique et la France) afin de permettre aux actionnaires de ces juridictions d'exercer leur droit préférentiel de souscription (dans la mesure où cela n'est pas exclu ou limité).

Toute vente, achat ou échange futur d'actions pourra être soumis à la taxe sur les transactions financières.

Le 14 février 2013, la Commission européenne a publié une proposition (le projet de directive) de directive pour une FTT commune en Belgique, en Allemagne, en Estonie, en Grèce, en Espagne, en France, en Italie, en Autriche, au Portugal, en Slovénie et en Slovaquie (sauf en Estonie, les États membres participants). Toutefois, l'Estonie a depuis lors déclaré qu'elle ne participerait pas.

Conformément au projet de directive, le FTT sera payable sur les transactions financières à condition qu'au moins une partie de la transaction financière soit établie ou réputée établie dans un État membre participant et qu'il existe une institution financière établie ou réputée établie dans un État membre participant qui fait partie de la transaction financière ou agit au nom d'une partie de la transaction. La FTT ne s'applique toutefois pas, entre autres, aux transactions sur le marché primaire visées à l'article 5 (c) du règlement (EC) no 1287/2006, y compris l'activité de souscription et d'allocation ultérieure des instruments financiers dans le cadre de leur émission.

Les taux de FTT seront fixés par chaque État membre participant, mais pour les transactions portant sur des instruments financiers autres que des instruments dérivés, ils s'élèveront à au moins 0,1 % de la base imposable. La base d'imposition de ces opérations est en général déterminée par référence à la contrepartie payée ou due en contrepartie du transfert. Le FTT sera dû par chaque institution financière établie ou réputée établie dans un État membre participant qui est soit partie à la transaction financière, soit agissant au nom d'une partie à la transaction ou lorsque la transaction a été effectuée pour son compte. Lorsque le FTT n'a pas été payé dans les délais applicables, chaque partie à une transaction financière, y compris les personnes autres que les institutions financières, devient solidairement responsable du paiement du FTT dû.

Les investisseurs devraient prendre note qu'après la mise en œuvre du projet de directive, toute vente, achat ou échange futur d'actions sera soumis au FTT à un taux minimum de 0,1% à condition que les conditions préalables susmentionnées soient remplies. L'investisseur peut être tenu de payer ces frais ou de les rembourser à une institution financière, et/ou ces frais peuvent affecter la valeur des Actions. L'émission de nouvelles Actions par l'Émetteur ne devrait pas être soumise au FTT.

Le projet de directive fait toujours l'objet de négociations entre les États membres participants. Il peut donc être modifié avant toute implémentation, dont le calendrier n'est pas encore clair. D'autres États membres de l'UE peuvent décider d'y participer.

Les investisseurs sont invités à consulter leurs propres conseillers fiscaux en ce qui concerne les conséquences du FTT lié à la souscription, l'achat, la détention et la disposition des Actions.

La Société a fait l'objet d'une enquête de l'Autorité belge des services financiers et des marchés financiers.

L'Autorité belge des services financiers et des marchés financiers, ou FSMA, a ouvert une enquête à l'encontre de la Société le 22 avril 2014. Cette enquête visait à déterminer si la Société avait omis de divulguer en temps opportun des informations privilégiées au marché relative à l'approbation par la FDA de sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour son essai de phase III CHART-2 sur l'insuffisance cardiaque, reçu le 26 décembre 2013 et déclaré le 9 janvier 2014. En avril 2015, la Société a notifié à la FSMA son accord pour régler son enquête en payant le montant proposé de 175 000 euros. Bien qu'un tel règlement ne prévoise aucun aveu de culpabilité de sa part, le fait que la Société ait conclu un règlement avec la FSMA pourrait amener les investisseurs à avoir une perception négative de sa structure de gouvernance, ce qui aurait une incidence négative importante sur ses activités. De plus, toute allégation future (fondée sur d'autres faits et circonstances) selon laquelle la Société ne s'est pas conformée aux lois sur les valeurs mobilières applicables, qu'elle soit vraie ou non, pourrait lui valoir des amendes, des réclamations ou des sanctions, ce qui pourrait nuire à sa capacité d'offrir ses titres ou restreindre la négociation de ses titres. La survenance de l'un ou l'autre de ces événements pourrait avoir une incidence défavorable importante sur le cours de ses titres et sur ses activités.

3.4 Les activités d'audit

Les activités d'audit interne sont effectuées par le département Finance pour tous les aspects relatifs à la comptabilité et l'information financière, et par le département d'Assurance Qualité pour tous les aspects relatifs aux activités opérationnelles de la Société.

À la date de ce rapport, il n'y a pas de département d'Audit Interne au sein de l'organisation.

Dans le but d'une gestion effective des risques identifiés, la Société a défini les mesures d'audit suivantes :

- Des systèmes d'accès et de sécurité du bâtiment, des laboratoires et des bureaux ;
- La mise en place, sous la supervision du département d'Assurance Qualité, d'un ensemble de procédures qui couvre toutes les activités de la Société ;
- La mise à jour hebdomadaire des procédures existantes ;
- Le développement d'un système d'approbation électronique au sein du logiciel ERP utilisé ;
- La mise en place de contrôles additionnels au sein du logiciel ERP utilisé ;
- Le développement d'un outil de reporting financier mensuel afin de suivre au plus près l'information financière et les indicateurs clés ;
- La mise à jour d'une matrice de risques et de contrôle pour les processus de contrôles internes (niveau entité, IT, opérations financières).

3.5 Contrôles, supervision et actions correctives

Les contrôles sont effectués par toutes les personnes en charge de départements ou de services. Lorsque des écarts sont identifiés, ils sont signalés, en fonction de leur importance relative, aux responsables de département ou à l'Equipe du Management Exécutif.

L'Équipe de Management exécutif supervise la mise en œuvre de l'audit interne et de la gestion des risques, sur la base des recommandations faites par le Comité d'Audit.

L'Equipe du Management Exécutif est également chargée de proposer des actions correctives au Conseil d'Administration lorsque cela est nécessaire.

Audit externe

L'Assemblée annuelle des actionnaires du 5 mai 2017 a nommé CVBA BDO Bedrijfsrevisoren – Réviseurs d'entreprises, représentée par Bert Kegels, en remplacement de PriceWaterhouseCoopers Réviseurs d'Entreprises SCCRL, représentée par Patrick Mortroux, ou PwC à la fonction de nouvel auditeur financier externe. Cette mission consiste à auditer les comptes annuels statutaires, les comptes annuels consolidés de la Société et de ses filiales le cas échéant.

La Société est également sujette à des audits ad hoc des autorités compétentes en charge de la conformité aux règles GMP, GCP ou de toutes autres réglementations.

4. DECLARATION DE GOUVERNANCE

4.1 Généralités

Cette section résume les règles et principes selon lesquels la gouvernance d'entreprise de la Société a été organisée, en vertu du Code belge des sociétés (le « Code des Sociétés »), des statuts de la Société et de la charte de gouvernance d'entreprise de la Société (la « Charte ») approuvée par le Conseil d'Administration du 17 juin 2013, telle que modifiée par les décisions du Conseil d'Administration du 12 juin 2015 et du 8 décembre 2016.

La Charte a été adoptée conformément au Code de Gouvernance d'Entreprise (« CGE »), disponible sur le site suivant : <http://www.corporategovernancecommittee.be/en/about-2009-code/2009-belgian-code-corporate-governance>. La Charte est disponible sur le site de la Société (www.celyad.com) sous l'onglet « Investors/Corporate Governance ». Nous présentons dans cette section un résumé de cette Charte.

Le Conseil d'Administration de la Société entend se conformer au CGE mais estime que la taille de la Société justifie certaines dérogations. Ces dérogations sont détaillées ci-dessous.

La Charte reprend les chapitres suivants :

- Structure et organisation ;
- Structure de l'actionnariat ;
- Rôle et responsabilités du Conseil d'Administration ;
- Le Président du Conseil d'Administration ;
- Le Secrétaire du Conseil d'Administration ;
- Les Comités du Conseil d'Administration ;
- L'Equipe du Management Exécutif ;
- Les Règles contre les abus de marché.

4.2 Le Conseil d'Administration

4.2.1 Composition du Conseil d'Administration

Conformément à l'article 521 du Code des Sociétés, la Société est dirigée par un Conseil d'Administration agissant comme organe collégial. Le rôle du Conseil d'Administration consiste à poursuivre le succès à long terme de la Société via un leadership entrepreneurial en permettant l'évaluation et la gestion des risques. Le Conseil d'Administration doit définir les valeurs et la stratégie de la Société, ses préférences en termes de prise de risque et ses politiques clés. Il doit s'assurer que le leadership adéquat ainsi que les ressources financières et humaines requises soient en place afin que la Société puisse atteindre ses objectifs.

La Société a opté pour une structure de gouvernance à un seul niveau. Conformément à l'article 522 du Code des sociétés, le Conseil d'Administration est l'organe décisionnel ultime de la Société, sauf pour les domaines réservés par la loi ou par les statuts de la Société à l'Assemblée Générale.

Les statuts de la Société stipulent que le nombre d'administrateurs de la Société - qui peuvent être des personnes physiques ou morales et ne doivent pas nécessairement être actionnaires - sera de cinq minimum. Au moins la moitié des membres du Conseil d'Administration seront des administrateurs non-exécutifs, en ce compris trois administrateurs indépendants minimum.

Le Conseil d'Administration ne peut délibérer et statuer valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente ou représentée. Si ce quorum n'est pas atteint, une nouvelle réunion du Conseil d'Administration pourra être convoquée par tout administrateur pour délibérer et statuer sur les points de l'ordre du jour pour lesquels le quorum n'a pu être respecté, à condition qu'au moins deux membres soient présents. Le Conseil d'Administration se réunit sur convocation du président du Conseil, à la demande du Chief Financial Officer ou du Chief Legal Officer ou à la demande d'au moins deux administrateurs, chaque fois que les intérêts de la Société le requièrent. En principe, le Conseil d'Administration se réunit au moins quatre fois par an.

Le président du Conseil d'Administration aura une voix prépondérante pour les points soumis au Conseil d'Administration en cas d'égalité des votes.

À la date de ce Rapport, le Conseil d'Administration se compose de 8 membres, dont un est administrateur exécutif (en qualité de membre de l'Equipe du Management Exécutif) et sept sont des administrateurs non-exécutifs, dont six sont indépendants. Conformément à l'art 96 §2 6° du Code belge des Sociétés, le Conseil a pour objectif de veiller, dans un délai raisonnable, à ce qu'un tiers de ses membres soit de sexe différent.

Nom	Fonction	Terme	Appartenance à un comité du Conseil
Michel Lussier	Président	2020	Président du Comité de Nomination et de Rémunération
LSS Consulting SPRL, représentée par son représentant permanent Christian Homsy	Administrateur Exécutif	2020	
Serge Goblet	Administrateur non exécutif	2020	
Chris Buyse	Administrateur indépendant	2020	Membre du Comité de Nomination et de Rémunération Président du Comité d'Audit
Rudy Dekeyser	Administrateur indépendant	2020	Membre du Comité de Nomination et de Rémunération Membre du Comité d'Audit
Debasish Roychowdhury	Administrateur indépendant	2019	Membre du Comité d'Audit
Hilde Windels (1)	Administratrice indépendante	2022	Membre du Comité d'Audit
Margo Roberts (2)	Administratrice indépendante	2019	

[1] Hilde Windels fut nommée au Conseil d'Administration le 7 mai 2018

(2) Margo Roberts fut cooptée au Conseil d'Administration le 1^{er} août 2018 en remplacement de Tolefi SA, qui en a démissionné à la même date

Les paragraphes suivants contiennent de brèves biographies de chacun des administrateurs, ou de son représentant permanent si l'administrateur est une personne morale, avec une indication des autres mandats pertinents en tant que membre d'organes administratifs, de gestion ou de supervision dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années.

Michel Lussier est président du Conseil d'Administration de la Société depuis 2007 et il est également cofondateur de Celyad. Michel Lussier a créé Medpole Ltd, la filiale nord-américaine de Medpole SA, un incubateur européen pour les jeunes sociétés actives dans les dispositifs médicaux, basé en Belgique, et dont il est le CEO du groupe. À ce titre, il est conseiller de Fjord Ventures, un incubateur pour les sociétés actives dans les technologies médicales, basé à Laguna Hills, Californie. Mr Lussier est aussi le CEO de Metronom Health Inc., une jeune société innovante active dans les dispositifs médicaux, créée par Fjord Ventures et développant un système de contrôle continu du glucose. Précédemment, de 2002 à 2013, il a travaillé pour Volcano Corporation où il a occupé différents postes, le plus récent était celui de Président, Affaires Cliniques et Scientifiques de 2012 à 2013. Avant cela, de 2007 à 2012, il a été Président du Groupe Systèmes Avancés d'Imagerie, Affaires Cliniques et Scientifiques au niveau mondial et directeur général Europe, Afrique et Moyen-Orient. Mr Lussier est titulaire du diplôme de Bachelier de Sciences en Ingénierie Electrique ainsi que du diplôme de Master en Sciences Ingénierie Biomédicale de l'Université de Montréal. Il est également titulaire d'un MBA de l'INSEAD (Institut européen d'Administration des Affaires), en France. De plus, il a siégé dans plusieurs conseils d'administration de jeunes sociétés innovantes actives dans les dispositifs médicaux.

Christian Homsy (représentant permanent de LSS Consulting SPRL), est membre du Conseil d'Administration de la Société depuis 2007 et Chief Executive Officer (CEO) de Celyad depuis sa création. Christian Homsy, a obtenu son diplôme de Docteur en Médecine à l'Université Catholique de Louvain, et détient un MBA de l'IMD à Lausanne (Suisse). Christian a acquis son expérience du secteur en occupant des fonctions de haut niveau en recherche et développement, commercialisation, vente et développement commercial chez Guidant Corporation, fabricant réputé d'équipements médicaux pour le traitement de maladies cardiovasculaires. Il a également fondé le Guidant Institute for Therapy Development, un établissement phare pour la formation des médecins et professionnels des soins de santé, dont la notoriété s'étend à l'échelon international. Avant de débiter Celyad, Christian Homsy était directeur général de Medpole, un incubateur de distribution européen visant à lancer les opérations européennes de jeunes entreprises innovantes et œuvrant dans le secteur des équipements médicaux ou de la biotechnologie. Il détient également un mandat d'administrateur au sein de Medpole SA.

Serge Goblet est membre du Conseil d'Administration de la Société depuis 2008. Il détient un master en sciences commerciales et consulaires de l'ICHEC, Belgique, et a de nombreuses années d'expérience internationale en tant que directeur de sociétés belges et étrangères. Il est l'administrateur délégué de TOLEFI SA, une société holding belge, et détient des mandats d'administrateur dans des filiales de TOLEFI.

Chris Buyse est membre du Conseil d'Administration depuis 2008. Il apporte à Celyad plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la finance internationale ainsi qu'une expérience dans l'adoption des meilleures pratiques de direction financière. Il est actuellement directeur général de FUND+, un fonds qui investit dans les sociétés belges innovantes actives dans les sciences de la vie. Entre août 2006 et juin 2014, Chris était CFO et administrateur de ThromboGenics NV, une société active en biotechnologies cotée sur NYSE Euronext Brussels. Avant de rejoindre ThromboGenics, il était CFO de l'entreprise Belge CropDesign, dont il a coordonné l'acquisition par BASF en juillet 2006. Avant de rejoindre CropDesign, il était manager finance de WorldCom/MCI Belux, une filiale Européenne d'une des plus grandes sociétés mondiales de télécommunications et CFO et CEO par intérim de Keyware Technologies. Chris Buyse détient un Master en Sciences Economiques Appliquées de l'Université d'Anvers, et un MBA de la Vlerick School of Management à Gand. Il est actuellement administrateur en son nom propre ou en tant que représentant permanent de société de management des sociétés privées suivantes : Orgenesis Inc. Iteos SA, Bioxode SA, Bio Incubator NV, Immo David NV, Pinnacle Investments SA, CreaBuild NV, Sofia BVBA, Pienter-Jan BVBA, Life Science Research Partners VZW, Inventiva SA, The Francqui Foundation et Keyware Technologies NV.

Rudy Dekeyser est membre du Conseil d'Administration depuis 2008. Depuis 2012, Rudy Dekeyser est directeur associé du LSP Health Economics Fund, un fonds de placement privé investissant dans des sociétés européennes et nord-américaines actives dans le domaine de la santé et à un stade de développement avancé. Avant de rejoindre LSP, Rudy était directeur général du VIB (Institut flamand de Biotechnologie) où il était également responsable du portefeuille de propriété intellectuelle, du business development et des activités de création de nouveaux projets. Rudy Dekeyser est titulaire d'un doctorat en biologie moléculaire de l'Université de Gand. Il occupe un poste d'administrateur non-exécutif chez Curetis AG, Sequana Medical AG et Remynd NV, et a occupé jusqu'à il y a peu des postes d'administrateur non-exécutif chez Devgen NV, CropDesign NV, Ablynx NV, Actogenix NV, Pronota NV, Flandersbio VZW, Bioincubator Leuven NV, Multiplicom NV et Lumeon Inc. Rudy est cofondateur de l'ASTP (association des professionnels européens du transfert scientifique et technologique) et président d'EMBLEM. Il a occupé le poste de conseiller auprès de plusieurs fonds de capital d'amorçage et capital-risque et auprès de nombreux comités d'innovation régionaux et internationaux.

Debasish Roychowdhury est membre du Conseil d'Administration de la Société depuis 2015. Debasish est un médecin oncologue qui compte plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et 14 années passées dans les soins aux patients et dans la recherche académique. Au sein de l'industrie pharmaceutique, Debasish a occupé différentes fonctions à responsabilité croissante chez Eli Lilly, GSK et Sanofi, où il a acquis une expérience thérapeutique précieuse en oncologie et en hématologie principalement. Il est co-fondateur de Partners Therapeutics, une société biotech au stade commercial. Basé à Boston, dans le Massachusetts, Debasish met aujourd'hui à profit sa grande expérience et son important réseau mondial pour conseiller diverses entreprises, organisations et institutions dans le secteur biomédical.

Hilde Windels est CEO et membre du Conseil d'Administration de Mycartis NV. Elle a 20 ans d'expérience dans le domaine de la biotechnologie avec des précédentes expériences en stratégie commerciale et d'entreprise, construction et structuration d'organisations, levée de fonds privée, fusions/acquisitions et de marchés de capitaux publics. Elle a été CFO de plusieurs sociétés biotechnologiques dont l'entreprise belge molecular Dx jusqu'en 2011, date à laquelle elle a rejoint Biocartis en qualité de CFO. Elle est passée au rôle de co-CEO en 2015, avant d'être nommée CEO en 2017. Hilde est toujours membre du conseil d'administration de Biocartis. En outre, elle est membre des conseils d'Erytech, MdxHealth et VIB. Elle est titulaire d'une maîtrise en économie (ingénieur commercial) de l'Université de Louvain (Belgique).

Margo Roberts a plus de trente ans d'expérience en recherche biomédicale dans le secteur académique et biotechnologique. Le Dr. Roberts est actuellement Chief Scientist Officer at Lyell Immunotherapy. Elle est membre du conseil d'administration de Unity Biotechnology, une société publique américaine focalisée sur le développement de médecines qui ralentissent ou inversent les maladies associées au vieillissement, et membre du conseil d'administration de InstIL Bio, une start up américaine focalisée sur le développement de thérapies basées sur le TIL pour le traitement du cancer. Jusqu'en juillet 2018, le Dr. Roberts a occupé le poste de Senior Vice President, Discovery Research chez Kite Pharma où elle s'est concentrée sur le développement d'approches thérapeutiques de prochaine génération, et a notamment dirigé les programmes allogéniques universelles de Kite. Avant cela, en 2013, Le Dr. Margo Roberts, Ph.D., était Chief Scientific Officer chez Kite Pharma Inc., où elle a mis sur pied une équipe de recherche talentueuse qui a joué un rôle déterminant dans le développement réussi de Yescarta® et l'avancement clinique de thérapies CAR-T et cellules TCR supplémentaires. Avant son mandat chez Kite Pharma, le Dr. Roberts a été Principal Scientist et Director of Immune and Cell Therapy chez Cell Genesys, Inc. Dans ces fonctions, elle a dirigé le développement et l'application de la technologie CAR aux cellules T et aux cellules souches, aboutissant au tout premier essai sur les CAR-T lancé en 1994. Le Dr. Roberts a également été professeur agrégé à l'université de Virginie et a été l'auteur de plus de 30 publications scientifiques. Elle est de plus l'inventeur de 13 brevets américains délivrés et de trois demandes de brevets américains relatifs à la technologie CAR et aux vaccins antitumoraux. Le Dr. Roberts a obtenu son diplôme scientifique avec distinction et son doctorat à l'université de Leeds en Angleterre.

Les mandats suivants sont ou ont été exercés dans d'autres sociétés par les membres du Conseil d'Administration :

Nom de la société	Début du mandat	Actuel	Expiré	Faillite ou liquidation
MICHEL LUSSIER				
Biological Manufacturing Services SA	2018	Oui	Non	Non
iSTAR Medical	2014	Oui	Non	Non
Metronom health Inc	2014	Oui	Non	Non
Metronom Health Europe SPRL	2017	Oui	Non	Non
Medpole SA	2002	Oui	Non	Non
MEL Management	2017	Oui	Non	Non
RUDY DEKEYSER				
Curetis NV	2014	Oui	Non	Non
Sequana Medical AG	2014	Oui	Non	Non
Remynd NV	2010	Oui	Non	Non
EMBLEM GmbH	2008	Oui	Non	Non
Lumeon Inc.	2018	Oui	Non	Non
R.A.D. Lifes sciences BVBA	2013	Oui	Non	Non
CHRIS BUYSE				
Fund+ NV	2015	Oui	Non	Non
Iteos therapeutics SA	2008	Oui	Non	Non
Bone Therapeutics SA	2008	Oui	Expiré le 14 juin 2018	Non
Inventiva SA (Fr)	2016	Oui	Non	Non
CoBioRes NV	2014	Oui	Non	Non
Bioxodes SA	2011	Oui	Non	Non
Immo David NV	2005	Oui	Non	Non
CreaBuild NV	2006	Oui	Non	Non
Pinnacle Investments NV	2007	Oui	Non	Non
Keyware Technologies NV	2005	Oui	Non	Non
Bio Incubator NV	2008	Oui	Non	Non
Ogeda SA	2016	Oui	EXpiré en 2017	Non
Thrombogenics NV	2006	Oui	Expiré en 2014	Non

Sofia BVBA	1999	Oui	Non	Non
Pienter Jan BVBA	2010	Oui	Non	Non
HILDE WINDELS		Oui		Non
MDx Health NV	2017	Oui	Non	Non
Mycartis NV	2017	Oui	Non	Non
Biocartis Group	2018	Oui	Non	Non
Erytech SA	2014	Oui	Non	Non
VIB	2013	Oui	Non	Non
BVBA Hilde Windels	2001	Oui	Non	Non
Ablynx NV	2017	Oui	Expiré en 2018	Non
Flanders Bio	2010	Oui	Expiré en 2014	Non
MDx Health NV	2010	Oui	Expiré en 2011	Non
Devgen NV	1999	Oui	Expiré en 2009	Non
DEBASISH ROYCHOWDHURY				
Lytix Biopharma AS	2015	Oui	Non	Non
Radius Health	2015	Oui	Non	Non
Fund+	2016	Oui	Non	Non
ImCheck Therapeutics	2018	Oui	Non	Non
Partner Therapeutics	2018	Oui	Non	Non
MARGO ROBERTS				
Unity Biotechnology	2018	Oui	Non	Non
InsTIL Bio	2018	Oui	Non	Non
SERGE GOBLET			Non	
Tolefi SA	2014	Oui	Non	Non
Essege SA	2014	Oui	Non	Non
SG Holding SA	2014	Oui	Non	Non
CarBoBois SA	2014	Oui	Non	Non
Green Holding SA	2014	Oui	Non	Non
Ligne Plus	2018	Oui	Non	Non
Tecno Air System	2015	Oui	Non	Non

Linea Plus	2012	Oui	Non	Non
Tolefi Wellington	2014	Oui	Non	Non
BioWay Holding	2014	Oui	Non	Non
Green Real Estate	2014	Oui	Non	Non
Le Haras des Isas	2014	Oui	Non	Non
BSM Immo	2016	Oui	Non	Non
Immobilière Levasseur	2017	Oui	Non	Non

Indépendance des administrateurs

Les critères d'indépendance de l'article 526ter du Code des Sociétés peut être résumé comme suit :

- L'administrateur n'a pas été membre exécutif du conseil d'administration, membre du comité de direction (au cas où cet organe aurait été créé) ou délégué à la gestion journalière de la société (ou d'une filiale le cas échéant) pendant une durée de 5 ans avant son élection ;
- L'administrateur n'a pas été membre non-exécutif pendant plus de 3 mandats successifs sans que cette période ne puisse excéder 12 ans ;
- L'administrateur n'a pas été membre du personnel de direction (ou d'une filiale le cas échéant) pendant une période de 3 ans précédant son élection ;
- L'administrateur n'a pas reçu de rémunération ou un autre avantage patrimonial significatif de la société (ou d'une filiale le cas échéant), en dehors des tantièmes et honoraires éventuellement perçus comme membre non-exécutif du conseil d'administration ou de l'organe de surveillance ;
- L'administrateur ne détient aucun droit social représentant un dixième ou plus du capital, du fonds social ou d'une catégorie d'actions de la société. S'il détient des droits sociaux qui représentent une quotité inférieure à 10% :
 - Par l'addition des droits sociaux avec ceux détenus dans la même société par des sociétés dont l'administrateur a le contrôle, ces droits sociaux ne peuvent atteindre 10% du capital, du fonds social ou d'une catégorie d'actions ;
 - Ou les actes de disposition relatifs à ces actions ou l'exercice des droits y afférents ne peuvent être soumis à des contrats ou des engagements unilatéraux auxquels l'administrateur a souscrit ;
 - L'administrateur ne peut en aucun cas représenter un actionnaire rentrant dans les conditions du présent point ;
- L'administrateur n'entretient pas, ou n'a pas entretenu au cours du dernier exercice social, une relation d'affaires significative avec la société (ou une filiale le cas échéant), soit directement en qualité d'associé, d'actionnaire, de membre du conseil d'administration, ou membre du personnel de direction ou d'une personne entretenant une telle relation ;
- L'administrateur n'a pas été au cours des 3 dernières années associé ou salarié du commissaire actuel ou précédent de la société ou d'une personne liée à celle-ci ;
- L'administrateur n'est pas un administrateur exécutif d'une autre société dans laquelle un administrateur exécutif de la société siège en tant qu'administrateur non-exécutif ou membre du conseil de surveillance, ni entretenir d'autres liens importants avec les administrateurs exécutifs de la société du fait de fonctions occupées dans d'autres sociétés ou organes ;
- Le conjoint, le cohabitant légal, les parents ni les alliés jusqu'au second degré n'agissent pas comme membre du conseil d'administration, membre du comité de direction ou délégué à la gestion journalière ou membre du personnel de direction de la société ou d'une filiale, où se trouvant dans les cas définis ci-avant.

Rôle du Conseil d'Administration dans la supervision du risque

Le Conseil d'Administration est principalement responsable de la supervision des activités de gestion des risques et a délégué au Comité d'Audit la responsabilité d'aider le Conseil dans cette tâche. Alors que le Conseil d'Administration supervise la gestion des risques, l'Equipe du Management Exécutif est responsable des processus journaliers de gestion des risques. Le Conseil d'Administration requiert du management de prendre en considération les risques et la gestion des risques dans chaque décision, pour développer pro-activement les stratégies adoptées par le Conseil d'Administration. La Société

considère que cette division des responsabilités et l'approche la plus efficace pour faire face aux risques à laquelle elle est confrontée.

4.3 Comités au sein du Conseil d'Administration

4.3.1 Généralités

Sans préjudice du rôle, des responsabilités et du fonctionnement de l'Équipe, du Management Exécutif tels que spécifiés ci-après à la section 1.11 « l'Équipe du Management Exécutif », le Conseil d'Administration peut établir des comités spécialisés, qui seront chargés d'analyser des thèmes spécifiques et de formuler des recommandations pertinentes au Conseil d'Administration. Ces comités ont un rôle exclusivement consultatif et la prise de décision demeure la responsabilité collégiale du Conseil d'Administration. Le Conseil d'Administration établit le règlement d'ordre intérieur de chaque comité, qui régit l'organisation, les procédures, les politiques et les activités du comité en question.

4.3.2 Comité d'Audit

Les « grandes » sociétés cotées (telles que définies à l'article 526bis § 3 du Code des Sociétés) sont légalement tenues de constituer un Comité d'Audit au sein de leur Conseil d'Administration. Même si la Société ne peut être qualifiée de « grande » société, le Conseil d'Administration a, le 6 mars 2015, décidé de constituer un Comité d'Audit. Le Comité d'Audit est composé de trois membres : Chris Buyse, Rudy Dekeyser et Hilde Windels.

Le rôle du Comité d'Audit est (a) de garantir l'effectivité (i) des systèmes de gestion des risques et de contrôle interne, (ii) de l'audit interne (le cas échéant) et (iii) de l'audit statutaire des comptes annuels et comptes consolidés, et (b) de revoir et contrôler l'indépendance de l'auditeur externe, en particulier en ce qui concerne la fourniture de services additionnels à la Société. Dans l'exercice de ses fonctions, le Comité d'Audit fait rapport de manière régulière au Conseil d'Administration. Il informe le Conseil d'Administration de tout domaine dans lequel il estime que des actions ou améliorations sont nécessaires, formule des recommandations et définit les actions à prendre. Le travail d'audit et le reporting corrélatif concernent la Société et ses filiales. Les membres du Comité d'Audit sont autorisés à requérir toute information nécessaire à l'exercice de leurs fonctions auprès du Conseil d'Administration, de l'Équipe de Management Exécutif et des travailleurs. Chaque membre du Comité d'Audit exerce ses droits en concertation avec le Président du Comité d'Audit.

Les tâches et responsabilités du Comité d'Audit comprennent notamment le reporting financier, la gestion des risques et du contrôle interne, et les processus d'audit interne et externe. Ces tâches sont décrites plus amplement dans la Charte du Comité d'Audit inscrite au sein même de la Charte et à l'article 526bis du Code des Sociétés.

Dans le cadre de ces tâches, Chris Buyse a été identifié comme l'administrateur disposant de l'expertise nécessaire en matière de comptabilité et d'audit. Le Comité d'Audit se réunit au moins quatre fois par an.

4.3.3 Comité de Nomination et de Rémunération

Les « grandes » sociétés cotées (telles que définies à l'article 526quater, § 4 du Code belge des sociétés) sont légalement tenues de constituer un comité de rémunération au sein de leur Conseil d'Administration. Bien que la Société ne puisse être qualifiée de « grande » société, le Conseil d'Administration a volontairement établi un comité de rémunération. Comme ce comité de rémunération exerce aussi les tâches d'un comité de nomination, il est appelé « Comité de Nomination et de Rémunération ».

Ce Comité sera constitué d'au moins trois administrateurs ou d'un nombre supérieur à l'appréciation du Conseil d'Administration à tout moment. Tous les membres seront des administrateurs non-exécutifs, dont la majorité au moins sera constituée d'administrateurs indépendants, tels que définis à l'article 526ter du Code des sociétés.

Le Comité de Nomination et de Rémunération devra avoir l'expertise nécessaire quant à la politique de rémunération, condition qui sera satisfaite si au moins un membre a suivi une formation supérieure et possède au moins trois années d'expérience en gestion du personnel ou dans le domaine de la rémunération d'administrateurs et de managers.

Le CEO a le droit d'assister aux réunions du Comité de Nomination et de Rémunération à titre consultatif, sans droit de vote, pour les domaines qui ne le concernent pas directement. Le Comité de Nomination et de Rémunération élira un président parmi ses membres. Le président du Comité de Nomination et de Rémunération est actuellement Michel Lussier.

Le rôle du Comité de Nomination et de Rémunération consiste à assister le Conseil d'Administration dans tous les domaines :

- Concernant la sélection et la recommandation de candidats qualifiés pour être membre du Conseil d'Administration ;
- Concernant la nomination du CEO ;

- Concernant la nomination des membres de l'Equipe du Management Exécutif, autres que le CEO, sur proposition du CEO ;
- Concernant la rémunération des administrateurs indépendants ;
- Concernant la rémunération du CEO ;
- Concernant la rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif, autres que le CEO, sur proposition du CEO ; et
- Pour lesquels le Conseil d'Administration ou son Président demande l'avis du Comité de Nomination et de Rémunération.

Par ailleurs, dans les domaines liés à la rémunération, sauf ceux réservés par la loi au Conseil d'Administration, le Comité de Nomination et de Rémunération aura au moins les tâches suivantes :

- Préparer le rapport de rémunération (qui doit être inclus dans la déclaration de gouvernance d'entreprise du Conseil d'Administration) ; et
- Expliquer son rapport de rémunération lors de l'assemblée générale ordinaire.

Il rapportera régulièrement auprès du Conseil d'Administration quant à la performance de ces tâches. Elles sont décrites en détail dans le règlement d'ordre intérieur du Comité de Nomination et de Rémunération, qui figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société. Le Comité de Nomination et de Rémunération se réunira au moins deux fois par an, et chaque fois qu'il l'estimera nécessaire pour l'accomplissement de ses devoirs.

Les administrateurs suivants sont membres du Comité de Nomination et de Rémunération : Michel Lussier (Président), Chris Buyse et Rudy Dekeyser.

4.4 Réunions du Conseil et des Comités

En 2018, la Conseil a tenu 4 réunions régulières et 2 réunions par conférence téléphonique relatives à des sujets spécifiques.

Conseil d'administration	22 Février	22 Mars	14 Juin	22 Août	5 Octobre	10 décembre	
M. Lussier	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Représenté	
LSS Consulting SPRL	Présent	Présent	Présent	Représenté	Present	Present	
S. Goblet	Représenté	Représenté	Présent	Présent	Présent	Présent	(1) Hilde Windels a été nommée au Conseil d'Administration le 7 mai 2018
D. Roychowdhury	Absent	Présent	Présent	Absent	Présent	Représenté	(2) Margo Roberts a été cooptée au Conseil d'Administration le 1 ^{er} août 2018
R. Dekeyser	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent .	(3) Tolefi a démissionné du Conseil d'Administration le 1 ^{er} août 2018
H. Windels (1)	N/A	N/A	Présente	Présente	Absente	Représentée	(4) Le mandat de HP Spek a expiré le 7 mai 2018
H. Spek (4)	Présent	Présent	N/A	N/A	N/A	N/A	
C. Buyse	Absent	Présent	Absent	Présent	Présent	Absent.	
M. Roberts (2)	N/A	N/A	N/A	Présente	Présente	Présente	
TOLEFI SA (3)	Présente	Présente	Présente	N/A	N/A	N/A	

Comité de Nomination et de Rémunération	8 Février	1 Juin	13 Juillet	17 Septembre	18 Septembre	14 Octobre
M. Lussier	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
C. Buyse	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
HP. Spek	Présent	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
R. Dekeyser	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
LSS Consulting SPRL	Invité	Invité	Invité	Invité	Invité	Invité

Comité d'Audit	20 Mars	21 Août	29 Novembre	20 Décembre

C. Buyse	Présent	Présent	Présent	Présent
R. Dekeyser	Présent	Présent	Représenté.	Présent
H. Windels (1)	N/A	Présente	Présente	Présente
D. Roychowdhury (1)	Présent	N/A	N/A	N/A
F. Petti (2)	N/A	N/A	Invité	Invité
PaJe SPRL (2)	Invité	Invité	N/A	N/A

(1) Hilde Windels a remplacé Debasish Roychowdhury au Comité d'Audit le 7 mai 2018

(2) Filippo Petti a remplacé Patrick Jeanmart (PaJe SPRL) en tant que CFO le 1^{er} septembre 2018

4.5 L'Equipe du Management Exécutif

Le Conseil d'Administration a établi une équipe de management exécutif (« l'Equipe de Management Exécutif ») qui ne constitue pas un Comité de Direction au sens de l'article 524bis du Code des Sociétés. Les règles de fonctionnement de l'Equipe de Management Exécutif ont été déterminées par le Conseil d'Administration et figurent dans la Charte.

L'Equipe du Management Exécutif se compose du « Chief Executive Officer » (CEO, qui est le Président de l'Equipe du Management Exécutif), du « Chief Financial Officer » (CFO), du « Chief Operating Officer », du « Chief Legal Officer », du « Vice-Président Développement Clinique et Affaires Médicales », du « Vice-Président Recherche & Développement », du « Global Head of Human Ressources ».

L'Equipe du Management Exécutif mène les discussions et consultations auprès du Conseil d'Administration et conseille ce dernier sur la gestion journalière de la Société conformément aux valeurs, à la stratégie, à la politique générale et au budget de la Société tels que définis par le Conseil d'Administration.

Chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif assume une responsabilité individuelle pour certains aspects de la gestion journalière de la Société et de ses activités (dans le cas du CEO, par délégation du Conseil d'Administration ; dans le cas des autres membres de l'Equipe de Management exécutif, par délégation du CEO). Les autres tâches incombant à l'Equipe du Management Exécutif sont décrites plus en détail dans le règlement d'ordre intérieur de l'Equipe du Management Exécutif, repris dans la Charte.

Les membres de l'Equipe du Management Exécutif sont désignés et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration à tout moment. Le Conseil d'Administration les désigne sur la base des recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération, lequel assiste également le Conseil d'Administration pour les questions relatives à la politique de rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif et la détermination de leurs rémunérations individuelles. La rémunération, la durée du mandat et les conditions de révocation des membres de l'Equipe du Management Exécutif sont régies par le contrat conclu entre la Société et chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif en vertu de sa fonction au sein de la Société.

Conformément à l'Annexe C, section F, sous-section 7 du Code Belge de Gouvernance, tous les accords conclus avec des membres de l'Equipe du Management Exécutif à dater du 1^{er} juillet 2009 inclus doivent faire référence aux critères à prendre en considération lors de la fixation de la rémunération variable, et comporteront des dispositions spécifiques concernant la cessation anticipée des fonctions. En principe, l'Equipe du Management Exécutif se réunit chaque mois. Des réunions complémentaires pourront être convoquées à tout moment par le Président de l'Equipe du Management Exécutif ou à la demande de deux membres. L'Equipe du Management Exécutif atteindra son quorum lorsque tous les membres auront été invités et que la majorité d'entre eux sera présente ou représentée à la réunion. Les membres absents peuvent donner une procuration à un autre membre de l'Equipe du Management Exécutif. Les membres peuvent assister à la réunion physiquement ou par télé- ou vidéoconférence. Les membres absents seront informés des discussions menées en leur absence par le président (ou le secrétaire si l'Equipe du Management Exécutif a désigné un secrétaire parmi ses membres). Les membres de l'Equipe du Management Exécutif fourniront au Conseil d'Administration des informations en temps opportun, si possible par écrit, sur tous les faits et développements liés à la Société dont le Conseil d'Administration pourrait avoir besoin pour assurer son fonctionnement adéquat et accomplir correctement ses tâches. À chaque réunion du Conseil d'Administration, le CEO (ou le CFO si le CEO n'est pas en mesure d'assister à la réunion du Conseil d'Administration ou un autre représentant de l'Equipe du Management Exécutif si le CFO n'est pas en mesure d'assister à une réunion du Conseil d'Administration) fera le compte-rendu des décisions importantes de la ou des réunions précédentes de l'Equipe du Management Exécutif.

Les membres de l'Equipe du Management Exécutif sont repris dans le tableau ci-dessous.

Nom	Fonction	Année de naissance
LSS Consulting SPRL, représentée par Christian Homsy	Chief Executive Officer	1958
Filippo Petti	Chief Financial Officer	1972
KNCL SPRL, représentée par Jean-Pierre Latere	Chief Operating Officer	1975
NandaDevi SPRL, représentée par Philippe Dechamps	Chief Legal Officer	1970
ImXense SPRL, représentée par Frédéric Lehmann	Vice-Président «Head Global Clinical Development and Medical Affairs»	1964
MC Consult, représentée par Philippe Nobels	Global Head of Human Ressources	1966
David Gilham	Vice-président Recherche et Développement	1965

Paje SPRL, représentée par Patrick Jeanmart, fut CFO de la Société jusqu'au 31 août 2018 et est resté conseiller de la Société jusqu'au 31 décembre 2018 afin d'assurer une transition harmonieuse et efficace avec Filippo Petti.

Les paragraphes suivants contiennent de brèves biographies de chacun des membres de l'Equipe du Management Exécutif, si le membre de l'Equipe du Management Exécutif ou le Manager-clé est une personne morale, de son représentant permanent.

Christian Homsy (représentant de LSS Consulting SPRL), CEO – voir la section « Conseil d'Administration ».

Filippo Petti a rejoint la Société le 1er septembre 2018 en tant que Chief Financial Officer. Avant cela, Filippo a travaillé dans le secteur des banques d'investissements actif dans les soins de santé chez Wells Fargo Securities et William Blair & Company. Avant d'occuper ses fonctions dans les banques d'investissements, Filippo a travaillé plusieurs années en tant qu'analyste financier auprès de sociétés de biotechnologie américaines, tant chez William Blair & Company que chez Wedbush Securities. Il a débuté sa carrière en tant que chercheur scientifique chez OSI Pharmaceuticals, Inc., spécialisé dans la découverte de médicaments et la recherche translationnelle avant de se lancer dans le développement d'entreprise. M. Petti est titulaire d'un MBA de l'Université Cornell, d'un Master en Sciences de l'Université St. John's et d'un Baccalauréat en Sciences de l'Université de Syracuse.

Jean-Pierre Latere (représentant permanent de KNC SPRL) a exercé les fonctions de vice-président de la franchise Médecine Régénérative et Medical Devices. Depuis janvier 2017, il exerce les fonctions de Chief Operating Officer en charge des programmes de développement, de production, de qualité, des opérations cliniques et des affaires réglementaires. Il met son expérience au profit de la Société pour renforcer la croissance de Celyad vers un statut de leader en immuno-oncologie. Il a débuté sa carrière en tant qu'Associé de Recherche à la Michigan State University aux États-Unis. Il rejoint ensuite le groupe Johnson & Johnson où il occupe divers postes scientifiques. En 2008, Jean-Pierre arrive chez Celyad en tant que Project Manager Delivery System et quittera la Société en 2012 en tant que Senior Director Business Development. Avant de rejoindre Celyad, il a travaillé chez Dow Corning en tant que Beauty Care and Healthcare Market Global Leader. Jean-Pierre dispose d'un PhD en Chimie de l'Université de Liège, Belgique.

Philippe Dechamps (représentant permanent de NandaDevi SPRL) exerce la fonction de Chief Legal Officer depuis septembre 2016. Philippe a commencé sa carrière juridique à Bruxelles, en tant qu'avocat au sein du cabinet Linklaters De Bandt de 1994 à 1998. Il a quitté le cabinet en 1998 et exercé jusqu'en 2003 les fonctions de juriste interne au sein du Groupe Solvay, et a assisté l'entreprise dans sa restructuration à travers différentes opérations de fusion et acquisition en Europe, en Inde et en Extrême-Orient. En 2003, il a repris le poste de Legal Director chez Guidant, l'entreprise américaine anciennement active dans les dispositifs médicaux, avant son acquisition par Boston Scientific et Abbott Laboratories en 2005. Au sein d'Abbott, Philippe a exercé les fonctions de responsable des affaires juridiques pour la division Abbott Vascular International hors des États-Unis. En 2008, Philippe a rejoint le Groupe Delhaize, où il fut chargé des affaires juridiques et des relations avec les autorités publiques en Europe et en Asie, avant de devenir Group General Counsel et secrétaire du Conseil d'Administration en 2015. À ce poste, il a dirigé la stratégie juridique de fusion entre le Groupe Delhaize et Royal Ahold, en juillet 2016. Depuis décembre 2018, Philippe est par ailleurs administrateur de Petsarco SA, la société holding du groupe Tom&Co. Philippe a obtenu ses diplômes de Droit à l'Université Catholique de Louvain (UCL) et à la Vrije Universiteit Brussel (VUB). Il est également titulaire d'un Doctorat en Droit (LL.M) de la Harvard University.

Philippe Nobels (représentant permanent de MC Consult SPRL, a intégré Celyad en fin d'année 2016 comme Global Head of Human Ressources. Il a entamé sa carrière chez Price Waterhouse (désormais PwC) en qualité d'auditeur, en 1989. Il a

également exercé des fonctions temporaires au Congo pendant 2 ans, dans le cadre de missions de consultance pour la World Bank. En 1995, il devint superviseur d'unité de production chez Fourcroy. Il rejoignit ensuite Dow Corning, en 1997, où il exerça différentes fonctions de finance et de ressources humaines. Il dirigea les activités opérationnelles de ressources humaines en Europe, devint HR Manager pour Dow Corning en Belgique et HR Business Partner pour les fonctions commerciales et marketing à l'échelle mondiale. En tant que membre des équipes de direction commerciale et marketing, il contribua aux principales initiatives de transformation lancées par l'entreprise pour améliorer l'efficacité organisationnelle, l'engagement et les performances du personnel, de même que les résultats. Philippe est titulaire d'un Master en économie de l'Université de Namur.

Frédéric Lehmann (représentant permanent de imXense SPRL) est Vice-Président «Head Global Clinical Development and Medical Affairs» depuis juillet 2016. Auparavant, il exerçait les fonctions de Vice-Président Immuno-Oncologie depuis septembre 2015. Frédéric est médecin de formation, spécialisé en hématologie et oncologie. Frédéric jouit d'une grande expérience dans le processus global de développement de médicaments en oncologie, en ce compris la conception des études cliniques, la recherche translationnelle, les aspects réglementaires et la gestion des risques cliniques. Le Dr. Lehmann a entamé sa carrière universitaire à l'Institut Ludwig pour la recherche sur le cancer à Bruxelles avant de rejoindre l'Institut Jules Bordet, puis l'EORTC (Organisation européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer) en qualité de conseiller médical. Le Dr. Lehmann a entamé sa carrière en entreprise chez GlaxoSmithKline, où il dirigea le lancement des premières phases du programme de développement clinique mondial des vaccins anti-cancer, avant de prendre les rênes de la Direction de l'incubateur de R&D dédié à l'immunothérapie anti-cancer.

David Gilham est Vice-Président Recherche et Développement depuis septembre 2016. Avant de rejoindre la Société, David était Chef de groupe au sein du Manchester Cancer Research Centre de l'Université de Manchester, au Royaume-Uni, où il dirigeait un groupe de 15 scientifiques dans le domaine de l'immunothérapie cellulaire. David a obtenu son Doctorat de l'Université de Dundee (spécialité Pharmacologie moléculaire) en 1998, sous la supervision du Professeur Roland Wolf, OBE. Après une brève fonction post-doctorante à l'Université de Bristol, David a rejoint l'Université de Manchester avec le Professeur Robert Hawkins pour lancer une activité de recherche translationnelle dans le domaine de la thérapie cellulaire spécialisée. Le groupe a mené différents essais cliniques sur les cellules CAR-T, dont David a été le conseiller scientifique en chef et a dirigé différents programmes-cadres européens afin de réunir des chercheurs issus de toute l'Europe (programmes ATTACK et ATTRACT). En 2010, avec le Professeur Hawkins et d'autres collègues, David a cofondé Cellular Therapeutics, une entreprise spécialisée dans la production de cellules et basée à Manchester. Il a publié plus de 60 articles dans des revues scientifiques de premier plan. Il a aussi siégé dans de nombreux comités de rédaction et autres comités caritatifs et a exercé des fonctions de conseiller pour différentes entreprises de biotechnologie et du secteur pharmaceutique développant des thérapies cellulaires en immunologie.

A la date de ce Rapport, la liste des mandats exercés dans des sociétés autres que Celyad par les membres de l'Equipe du Management Exécutif est la suivante :

Nom de la société	Début du mandat	Actuel	Expiré	Faillite ou liquidation
Christian Homsy				
Biological Manufacturing Services SA	2016	Oui	Non	Non
Medpole SA	2004	Oui	Non	Non
LSS Consulting SPRL	2014	Oui	Non	Non
Miracor SA	2017	Oui	Non	Non
Jean-Pierre Latere				
KNCL SPRL	2016	Oui	Non	Non
Frédéric Lehmann				
ImXsense sprl	2015	Oui	Non	Non
David Gilham				
N/A				

Philippe Dechamps				
NandaDevi SPRL	2016	Oui	Non	Non
Petsarco SA	2018	Oui	Non	Non
Biological Manufacturing Services SA	2004	Oui	Non	Non
Philippe Nobels				
MC CONSULT SPRL	2016	Oui	Non	Non

4.6 Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'Administration et de l'Equipe du Management Exécutif et transactions avec des sociétés liées

4.6.1 Généralités

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

4.6.2 Conflits d'intérêts parmi les administrateurs

L'Article 523 du Code des Sociétés prévoit une procédure spéciale à laquelle le Conseil d'Administration doit se conformer lorsqu'un administrateur a potentiellement un conflit d'intérêts à caractère personnel et financier lorsqu'une décision ou une opération doit être adoptée par le Conseil d'Administration. En cas de conflit d'intérêts, l'administrateur concerné doit le communiquer aux autres administrateurs avant que le Conseil d'Administration ne délibère et ne prenne une décision quant au sujet concerné. Par ailleurs, l'administrateur visé ne peut participer aux délibérations et aux votes du Conseil d'Administration relatifs à ce sujet. Le procès-verbal de la réunion du Conseil d'Administration doit comprendre la déclaration faite par l'administrateur concerné ainsi qu'une description, par le Conseil d'Administration, des intérêts opposés et de la nature de la décision ou opération concernée à adopter. Le procès-verbal doit également présenter une justification par le Conseil d'Administration de la décision ou opération adoptée, ainsi qu'une description des conséquences financières de celle-ci pour la Société. Cet extrait du procès-verbal doit figurer dans le rapport de gestion (statutaire) du Conseil d'Administration.

L'administrateur concerné doit informer le Commissaire du conflit d'intérêts. Le Commissaire décrira dans son rapport d'audit annuel les conséquences financières qui résultent pour la Société de la décision ou de l'opération qui comportait un conflit d'intérêt potentiel.

Une telle procédure ne s'applique ni aux décisions, ni aux opérations dans le cours normal des affaires conclues dans des conditions normales de marché.

4.6.3 Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'Administration et de l'Equipe du Management Exécutif

Sauf comme mentionné ci-après, la Société n'a connaissance d'aucun conflit d'intérêts concernant ses administrateurs ou les membres de l'Equipe du Management Exécutif au sens de l'article 523 du Code des Sociétés, qui n'ait été divulgué au Conseil d'Administration. Mis à part certains conflits d'intérêts liés aux rémunérations, la Société ne prévoit aucun conflit d'intérêts dans un avenir proche.

En 2018, certains membres du Conseil d'Administration ont déclaré l'existence de conflits d'intérêts, lesquels ont fait l'objet des déclarations suivantes :

« Extrait du procès-verbal du Conseil d'Administration du 5 octobre 2018:

ORDRE DU JOUR

Le Conseil d'Administration discute de l'attribution de warrants à de nouveaux membres du Conseil :

- Hilde Windels (10.000 warrants)
- Margo Roberts (10.000 warrants)

Les warrants seront émis selon un nouveau plan à adopter durant le 4ème trimestre de 2018. Chaque warrant donne le droit à son titulaire d'acquérir une nouvelle action de la Société. Le prix d'exercice équivaut à la juste valeur de marché (« fair market value ») des actions de la Société au moment de l'offre. Cette valeur correspond soit au cours de clôture de l'action de la Société à la veille de la date de l'offre ; soit à la moyenne sur les trente (30) jours calendrier précédant la date de l'offre des cours de clôture de l'action de la Société. Etant entendu qu'en ce qui concerne les Warrants attribués à des personnes qui ne sont pas membres du personnel, le Prix d'Exercice ne pourra être inférieur à la moyenne des cours des trente (30) jours calendrier précédant le jour du début de l'émission.

L'article 523, paragraphe 1, du Code des Sociétés, stipule que « Si un administrateur a, directement ou indirectement, un intérêt opposé de nature patrimoniale à une décision ou une opération relevant du conseil d'administration, il doit le communiquer aux autres administrateurs avant la délibération au conseil d'administration. Sa déclaration, ainsi les raisons justifiant l'intérêt opposé qui existe dans le chef de l'administrateur concerné, doivent figurer dans le procès-verbal du conseil d'administration qui devra prendre la décision. De plus, il doit, lorsque la société a nommé un ou plusieurs commissaires, les en informer. (...) Pour les sociétés ayant fait appel public à l'épargne, l'administrateur visé à l'alinéa premier ne peut assister aux délibérations du conseil d'administration relatives à ces opérations ou à ces décisions, ni prendre part au vote. »

Hilde Windels était absente de la réunion.

Margo Roberts a informé les autres administrateurs qu'elle avait un conflit d'intérêt patrimonial à la décision proposée. Le Président remercie Margo Roberts pour sa déclaration qui sera communiquée au commissaire de la Société et insérée dans le Rapport Annuel conformément à l'article 523 du Code des Sociétés.

Le Conseil attribue 10.000 warrants à Hilde Windels.

Margo Roberts quitte la réunion et le Conseil d'Administration approuve à l'unanimité l'attribution de 10.000 warrants à Margo Roberts qui rejoint ensuite la réunion ».

4.6.4 Transactions avec des parties liées

À l'heure actuelle, la Société n'a connaissance d'aucune transaction avec des parties liées concernant ses administrateurs ou les membres de l'Equipe du Management Exécutif qui n'ait été divulguée au Conseil d'Administration.

4.6.5 Opérations avec des sociétés liées

L'article 524 du Code des Sociétés prévoit une procédure spéciale concernant les opérations intra-groupes ou avec des parties liées. Cette procédure s'applique aux décisions ou opérations entre la Société et les sociétés qui lui sont liées, à l'exception des filiales de la Société. Elle s'applique également aux décisions ou opérations entre une filiale de la Société et les sociétés liées à celle-ci qui ne sont pas des filiales de la Société.

Avant toute décision ou opération de cette nature, le Conseil d'Administration de la Société doit nommer un comité spécial composé de trois administrateurs indépendants, assistés d'au moins un expert indépendant. Ce comité doit apprécier l'avantage ou le préjudice de la décision ou de la transaction pour la Société. Il doit en chiffrer les conséquences financières et déterminer si la décision ou la transaction est, ou non, de nature à occasionner pour la Société des désavantages manifestement abusifs à la lumière de sa politique. Si le comité décide que la décision ou la transaction n'est pas manifestement abusive, mais toutefois préjudiciable à la Société, il lui faut préciser quels sont les bénéfices de la décision ou de la transaction qui sont pris en compte pour compenser les préjudices mentionnés. Tous ces éléments doivent figurer dans l'avis du comité. Le Conseil d'Administration doit ensuite prendre une décision, en tenant compte de l'avis du comité. Si le Conseil s'écarte de l'avis du comité, il doit en donner les raisons. Tout administrateur se trouvant dans une situation de conflit d'intérêts ne peut participer aux délibérations, ni prendre part au vote. L'avis du comité et la décision du Conseil d'Administration doivent être communiqués au Commissaire de la Société, qui est tenu de rendre un avis séparé. La décision du comité, l'extrait du procès-verbal du Conseil d'Administration et l'appréciation du commissaire doivent être repris dans le rapport (statutaire) annuel de gestion du Conseil d'Administration.

La procédure ne s'applique pas aux transactions ni aux décisions dans le cours normal des affaires intervenant dans des conditions normales de marché, ni à toute opération ou décision représentant moins de 1 % de l'actif net consolidé de la Société.

4.7 Code de Conduite Ethique des Affaires

En 2015, la Société a adopté un Code de Conduite Ethique des Affaires, ou Code de Conduite, applicable à tous ses employés, membres de l'Equipe du Management Exécutif et ses administrateurs. Il a été mis à jour le 5 octobre 2018. Le Code de Conduite est consultable sur le site Internet de la Société. Le Comité d'Audit est responsable de la supervision du Code de

Conduite et doit approuver toute renonciation au Code de Conduite pour ses employés, membres de l'Equipe du Management Exécutif et ses administrateurs.

4.8 Règles régissant les abus de marché

Le 17 juin 2013, le Conseil de la Société a défini des règles spécifiques afin d'empêcher l'utilisation d'information privilégiée par les membres du Conseil, les actionnaires, les managers et employés. La police régissant les abus de marchés a été modifiée par résolution du Conseil d'Administration du 7 décembre 2017.

Ces principes de précaution et le suivi de ces principes ont pour objet premier la protection du marché. Afin de s'assurer que la loi est respectée et pour préserver la réputation de la Société, il est dès lors important et nécessaire de reprendre un certain nombre de mesures préventives dans un code de conduite.

Les règles s'appliquent à tous les détenteurs d'information privilégiée. Le détenteur d'une information privilégiée peut obtenir ou avoir accès à cette information dans le cadre de l'exercice de sa fonction. Le détenteur d'une information privilégiée a le devoir de traiter cette information de manière confidentielle, et n'est pas autorisé à effectuer des transactions avec ou sur les titres de la Société.

En respect de l'art 25bis §1 de la loi du 2 août 2002 et du Règlement Européen 596/2014 du 16 avril 2014 sur les abus de marché (le « MAR » pour « Market Abuse Regulation »), la Société a établi une liste de personnes au sein de la Société, qui, sur base d'un contrat de travail ou d'un contrat de services, s'est engagé avec la Société, et a au cours de l'exercice de sa fonction accès directement ou indirectement à de l'information privilégiée. Cette liste est mise à jour régulièrement et est à disposition de la FSMA pour une période de 5 ans.

4.9 Code de Gouvernance des Entreprises

Le Conseil d'Administration de la Société se conforme au Code de Gouvernance des Entreprises. En particulier, les administrateurs non-exécutifs perçoivent une rémunération fixe en vertu de leur appartenance au Conseil d'Administration ainsi que de leur présence lors des réunions des comités dont ils sont membres. Ils ne perçoivent aucune rémunération liée aux performances,

Conformément Code de Gouvernance des Entreprises, le Conseil d'Administration de la Société révisera sa Charte régulièrement afin d'y apporter les changements qu'il juge nécessaires et appropriés. La Charte, ainsi que les statuts de la Société, sont disponibles sur le site internet de la Société www.celyad.com et peuvent être obtenus gratuitement au siège social de la Société. La Charte a été dernièrement mise à jour par résolution du Conseil d'Administration le 5 octobre 2018.

5. RAPPORT DE REMUNERATION

5.1 La rémunération des administrateurs

Le Comité de Nomination et de Rémunération formule des recommandations quant au niveau de rémunération des administrateurs non-exécutifs, sous réserve de l'approbation du Conseil d'Administration puis de l'assemblée générale. Le Comité de Nomination et de Rémunération compare la rémunération des administrateurs par rapport à celles des administrateurs d'autres sociétés similaires afin d'assurer sa compétitivité. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'Administration ainsi qu'à ses divers comités.

Sur avis du Comité de Nomination et de Rémunération, le Conseil d'Administration peut néanmoins proposer, lors de l'assemblée générale, l'octroi d'options ou de warrants afin d'attirer ou de conserver des administrateurs non-exécutifs disposant d'une expérience, d'une expertise et d'un savoir particulièrement pertinents. L'octroi d'incitants basés sur les actions de la Société n'est pas lié ou soumis à des critères de performance, et par conséquent, se définit comme de la rémunération fixe. Le Conseil d'Administration considère raisonnablement que l'octroi de warrants offre des opportunités complémentaires d'attirer ou de retenir des administrateurs non-exécutifs compétents et de leur offrir une rémunération additionnelle sans que cela ait pour conséquence que cette rémunération additionnelle pèse sur la trésorerie ou les résultats financiers de la Société. De plus, l'octroi de warrants est une méthode communément utilisée dans le secteur dans lequel la Société opère. Sans cette possibilité, la Société serait soumise à un désavantage concurrentiel considérable comparé à ses concurrents qui offrent des warrants à ses administrateurs non-exécutifs. Au 31 décembre 2018, les administrateurs non-exécutifs détenaient au total 135.000 warrants de la Société.

Sans préjudice des pouvoirs octroyés par la loi à l'assemblée générale, le Conseil d'Administration fixera et révisera, régulièrement, les règles et le niveau de rémunération afférents aux administrateurs exerçant un mandat particulier ou siégeant à l'un des comités, ainsi que les règles de remboursement des dépenses professionnelles encourues par les administrateurs. La rémunération des administrateurs sera communiquée aux actionnaires de la Société conformément aux lois et réglementations en vigueur.

Le mandat des administrateurs peut être révoqué *ad nutum* (à tout moment) sans aucune forme de compensation.

Le 9 mai 2016, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé un plan de rémunération pour les administrateurs non-exécutifs. Il est composé d'un montant fixe annuel de 10.000 EUR pour les administrateurs non-exécutifs, complété d'un montant de 10.000 EUR pour le président du Conseil d'Administration. À ce forfait annuel, s'ajoutent une rémunération de 5.000 EUR par réunion pour la participation à chacune des quatre réunions ordinaires du Conseil d'Administration et une rémunération supplémentaire de 5.000 EUR pour la participation à chaque réunion extraordinaire du Conseil d'Administration. Le schéma global de rémunération est enfin complété par un forfait annuel fixe de 15.000 EUR pour les membres des comités établis par le Conseil d'Administration, majoré d'un montant de 5.000 EUR pour les présidents respectifs du Comité d'Audit et du Comité de Nomination et de Rémunération. Enfin, un montant de 3.000 EUR est attribué aux administrateurs non-exécutifs lorsqu'ils sont désignés par le Conseil d'Administration, sur proposition du CEO, pour l'exercice d'une mission spéciale où leur présence est requise. Faisant partie de leur rémunération fixe, les administrateurs peuvent recevoir des warrants sous réserve de l'approbation par l'assemblée générale. Comme mentionné précédemment, l'octroi de warrants n'est soumis à aucun critère de performance. Les administrateurs auront aussi droit à un remboursement des dépenses qu'ils auront effectivement encourues pour participer aux réunions du Conseil d'Administration.

Le 7 mai 2018, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé les termes et conditions d'un modèle de plan de warrants dans l'hypothèse de la mise en œuvre d'un tel plan dans les 12 prochains mois, sur proposition du Comité de Nomination et de Rémunération. Selon ce plan, les warrants seront acquis graduellement (un tiers par an) sur une période de trois ans, le prix d'exercice sera le plus bas entre la moyenne du prix de clôture de l'action dans les 30 jours précédant l'offre ou le prix de clôture de l'action le jour de la veille de l'offre (étant entendu qu'en ce qui concerne les warrants attribués à des personnes qui ne sont pas membres du personnel, le prix d'exercice ne pourra être inférieur à la moyenne des cours des trente (30) jours calendrier précédant le jour du début de l'émission). Conformément à l'article 556 du Code des sociétés, l'assemblée générale a également approuvé les clauses du Plan d'acquisition anticipée en cas de lancement d'une offre public d'acquisition sur les actions de la Société ou d'un changement de contrôle de la Société,

La Société n'envisage pas de modifier les principes directeurs de sa politique de rémunération dans un avenir proche. Au 31 décembre 2018, il n'y a aucun prêt en cours de la Société aux membres du Conseil d'Administration.

Il n'existe aucun contrat de travail ou de services stipulant des délais de préavis ou des indemnités entre la Société et des membres du Conseil d'Administration non membres de l'Equipe du Management Exécutif.

Au niveau individuel, les montants suivants ont été payés en 2018 :

Name	Fees earned (€)	Total outstanding warrants
Michel Lussier	73,000	20,000
Debasish Roychowdhury	36,750	20,000
Rudy Dekeyser	73,000	20,000
Chris Buyse	60,000	20,000
Hanspeter Spek	16,250	25,000
Hilde Windels	36,750	10,000
Margo Roberts	23,000	10,000
Tolefi SA		
Serge Goblet	38,000	10,000
Total	356,750	135,000

5.2 Rémunération du CEO

Conformément à l'art 96 §3 du Code des sociétés, le rapport de rémunération reprend de manière détaillée le montant de la rémunération du CEO, en ce compris tous les autres avantages octroyés. Au cours de l'année 2018, Celyad a octroyé une rémunération de 477.000 euros à Monsieur Christian Homsy, au titre de CEO, détaillé comme suit :

- Une rémunération fixe de 426.000 euros ;
- Une rémunération variable de 51.000 euros.

Après approbation des comptes consolidés audités par le Conseil d'Administration et les actionnaires, la rémunération variable payée au CEO (ou à tout autre administrateur le cas échéant), ne peut pas être récupérée par la Société en cas de donnée financière erronée. Ceci constitue une dérogation à l'article 96§3, 11° qui décrit le droit potentiel de recouvrement de la rémunération variable par la Société en cas de donnée financière erronée.

Le CEO participe à différents plans de warrants mis en place par la Société et approuvés par ses actionnaires :

- Plan de mai 2010 : 200 warrants au prix d'exercice de 22,44 € par action, acquis définitivement sur une période de 3 ans ;
- Plan de janvier 2013 : 80.000 warrants au prix d'exercice de 4,52 € par action, acquis définitivement sur une période de 1 an ;
- Plan de mai 2013 : 112.000 warrants au prix d'exercice de 2,64 € par action, acquis définitivement sur une période de 3 ans ;
- Plan de novembre 2015 : 40.000 warrants au prix d'exercice de 34,65 € par action, acquis définitivement sur une période de 3 ans ;
- Plan de juillet 2017 : 40.000 warrants à un prix d'exercice de 32,26 EUR par action acquis définitivement sur une période de 3 ans.

En janvier 2017, le CEO a exercé 112.000 warrants émis en mai 2013. Au 31 décembre 2018, le CEO possédait 80.000 warrants (plans de novembre 2015 et juin 2017).

5.3 Rémunération de l'Equipe du Management Exécutif

En plus du CEO, l'Equipe du Management Exécutif est composée au 31 décembre 2018 de :

- Filippo Petti, CFO ;
- ImXense, représentée par Frédéric Lehmann, Vice-Président «Head Global Clinical Development and Medical Affairs» ;
- NandaDevi SPRL, représentée par Philippe Dechamps, Chief Legal Officer ;
- David Gilham, Vice-Président Recherche & Développement ;
- KNCL SPRL, représentée par Jean-Pierre Latere, Chief Operating Officer ;
- MC Consult, représentée par Philippe Nobels, Global Head of Human Ressources.

Paje SPRL, représentée par Patrick Jeanmart, était membre de l'Equipe du Management Exécutif jusqu'au 31 août 2018 et fut remplacé par Filippo Petti le 1er septembre 2018.

Georges Rawadi, Vice Président Business Development & IP, était membre de l'Equipe du Management Exécutif et a quitté la Société le 23 mars 2018.

Carri Duncan, Vice Présidente Corporate Development and Communication, a rejoint la Société le 1^{er} octobre 2018 comme membre de l'Equipe du Management Exécutif et a quitté la Société le 12 décembre 2018.

Le CFO, le Chief Legal Officer, le Chief Operating Officer, le Vice-Président Développement Clinique et Affaires Médicales et le Global Head of Human Ressources ont été engagés sur la base d'un contrat de services. Tous ces contrats peuvent être résiliés à tout moment, sous réserve de certains préavis convenus qui peuvent être remplacés à la discrétion de la Société par le paiement d'une indemnité compensatoire de préavis. Le Vice-Président Business Development & IP et le Vice-Président Recherche & Développement ont été engagés sur base d'un contrat de travail.

La rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif est déterminée par le Conseil d'Administration sur recommandation du Comité de Nomination et de Rémunération, après recommandation du CEO auprès de ce comité (sauf pour sa propre rémunération).

La rémunération des membres de l'Equipe du Management Exécutif vise à attirer, garder et motiver des managers exécutifs de premier ordre. Cette rémunération se compose actuellement des éléments suivants :

- Chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif a droit à une rémunération de base fixe correspondant à ses responsabilités, à son expérience et à ses compétences, conformément aux pratiques sectorielles pour des postes équivalents ;
- La Société verse à chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif une rémunération variable dépendant des objectifs de la personne spécifique, de l'équipe, et/ou de la Société, qui, en accord avec l'Article 520bis du Code belge des sociétés, sont prédéterminés par le Conseil d'Administration. Cette rémunération variable est fonction de la performance de la Société et de la performance individuelle du manager. Les critères de performance sont définis et approuvés par le Conseil au début de chaque année calendrier ;

- Chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif participe, et/ou pourrait avoir la possibilité future de participer, à un programme d'incitation basé sur des actions, conformément aux recommandations du Comité de Nomination et de Rémunération, après recommandation du CEO auprès de ce comité (sauf pour sa propre rémunération) et après (dans le cadre de futurs programmes d'incitation basés sur des actions) approbation préalable du programme même par les actionnaires par le biais d'une résolution de l'assemblée générale ordinaire ;
- Chaque membre de l'Equipe du Management Exécutif a droit à certains avantages complémentaires (à l'exception, toutefois, des managers recrutés dans le cadre de contrats de services), qui peuvent inclure une contribution à un plan de pension, une assurance invalidité et une assurance vie, un véhicule de société, et/ou des indemnités de frais forfaitaires conformément à la politique générale de la Société .

Conformément à l'Annexe C, Section F, sous-section 7 du Code de Gouvernance des Entreprises, tout engagement contractuel conclu à partir du 1^{er} juillet 2009 inclus et relatif à la rémunération du CEO, de tout autre membre de l'Equipe du Management Exécutif ou de tout autre dirigeant, doit spécifier que l'indemnité de départ accordée en cas de fin anticipée n'excède pas 12 mois de rémunération de base et de rémunération variable. Tout accord de ce type (conclu à partir du 1^{er} juillet 2009 inclus) devra également spécifier que l'enveloppe de départ ne doit pas prendre en considération la rémunération variable, ni dépasser 12 mois de rémunération de base si le CEO, membre de l'Equipe du Management Exécutif ou tout autre dirigeant sortant n'a pas répondu aux critères de performance mentionnés dans le contrat. En particulier :

- Le CEO est engagé sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée à la date effective du 24 juillet 2007. Le contrat de services se termine automatiquement en cas de licenciement du CEO. En cas de licenciement pour motif déterminé, aucune indemnité n'est due au CEO. En cas de licenciement sans motif, une indemnité de 12 mois et un bonus égal à la moyenne des bonus payés lors des années financières précédentes sera dû.
- PaJe SPRL était engagé par la Société sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée avec date effective au 1^{er} janvier 2008. Il fut mis fin à ce contrat avec date effective au 31 août 2018. PaJe SPRL a continué de prêter des services de consultance pour la Société jusqu'au 31 décembre 2018 pour assister le nouveau CFO dans sa transition, Une indemnité de résiliation de 198.720 EUR correspondant à 9 mois d'indemnités et un bonus de 59.616 EUR ont été payés par la Société à PaJe SPRL ;
- Le CFO est engagé par contrat d'emploi avec la Société avec date effective au 1^{er} septembre 2018 pour une durée indéterminée ;
- ImXense SPRL est engagé sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée à la date effective du 4 août 2015. La Société peut mettre fin au contrat sans motif moyennant le paiement d'une indemnité de 6 mois, ou pour motif déterminé sans indemnité. Le contrat se termine en cas de démission de ImXense SPRL de sa fonction actuelle avec un préavis de 3 mois ;
- KNCL SPRL est engagé sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée à la date effective du 7 décembre 2015. La Société peut mettre fin au contrat sans motif moyennant le paiement d'une indemnité de 6 mois, ou pour motif déterminé sans indemnité. Le contrat se termine en cas de démission de ImXense SPRL de sa fonction actuelle avec un préavis de 3 mois ;
- NandaDevi SPRL est engagé sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée à la date effective du 1^{er} septembre 2016. La Société peut mettre fin au contrat sans motif moyennant le paiement d'une indemnité de 5 mois et le paiement d'un bonus à 100% et proratisé jusqu'à la date du licenciement de l'année en cours, ou pour motif déterminé sans indemnité. Le contrat se termine en cas de démission de Nandadevi SPRL de sa fonction actuelle avec un préavis de 3 mois ;
- MC Consult SPRL est engagé sur la base d'un contrat de services à durée indéterminée à la date effective du 3 janvier 2017. La Société peut mettre fin au contrat sans motif moyennant le paiement d'une indemnité de 5 mois, ou pour motif déterminé sans indemnité. Le contrat se termine en cas de démission de MC Consult SPRL de sa fonction actuelle avec un préavis de 2 mois ;
- Le Vice Président Recherche et Développement est engagé par contrat d'emploi avec la Société avec date effective au 12 septembre 2016 pour une durée indéterminée. Le contrat peut être résilié par la société en cas de faute grave sans indemnité ni préavis.

Le montant des honoraires et salaires payés aux membres de l'Equipe du Management Exécutif (à l'exclusion du CEO) s'élevait à €2.6 millions en 2018 (coût total Société à l'exclusion de la TVA et des warrants) comme détaillé dans la section des notes au rapport financier.

Ce montant reprend :

- Une rémunération fixe de 1.729.000 euros ;
- Une rémunération variable de 914.000 euros.

En sus des rémunérations fixes, les montants payés par le Groupe aux membres de l'Équipe de Management Exécutif au titre d'assurance groupe et autres avantages en nature s'élèvent à 44.000 euros.

En 2018, l'Equipe de Management Exécutif (à l'exclusion du CEO) a accepté 30.000 warrants offerts via le plan de warrants d'octobre 2018, pour respectivement 30.000 et 109.000 warrants. Au 31 décembre 2018, l'Equipe du Management Exécutif détenait 179,000 warrants. Les prix d'exercice de ces warrants varient de 17,60€ à 36,11 €. Ces warrants sont définitivement acquis sur des périodes de 3 ans.

Le tableau suivant détaille les warrants détenus par le l'Equipe de Management Exécutif (à l'exclusion du CEO) au 31 décembre 2018 et les mouvements intervenus en 2018:

Name	Granted	Forfeited	Exercised	Total outstanding
Filippo Petti	20,000	-	-	20,000
ImXense SPRL	10,000	-	-	50,000
NandaDevi SPRL	0	-	-	40,000
David Gilham	0	-	-	16,000
KNCL SPRL	0	-	-	23,000
MC Consult SPRL	0	-	-	30,000
Total	30,000	-		179,000

5.4 Clause de « Claw back »

Il n'y a pas de clauses autorisant la Société à récupérer la rémunération variable payée au CEO ou à l'Equipe du Management Exécutif.

5.5 Commissaire

VCBA BDO Bedrijfsrevisoren – Réviseurs, soumise au droit belge, avec son siège social à The Corporate Village, Da Vincilaan 9, Box E.6, 1930 Zaventem, représentée par Bert Kegels, a été nommée comme Commissaire le 5 mai 2017 pour un terme de 3 ans. Bert Kegels est membre de l'Institut des Réviseurs d'Entreprises.

La rémunération annuelle du Commissaire pour son mandat de 3 ans pour l'audit des résultats financiers (incluant les résultats financiers statutaires) s'élève à 128.000€ en 2018 (hors TVA).

6. ENVIRONNEMENT

Celyad SA dispose de toutes les autorisations et de tous les permis requis pour l'exercice de ses activités, en respect des réglementations environnementales en vigueur.

7. FILIALES ET SUCCURSALES

La société a plusieurs filiales et succursales :

Nom	Pays de constitution	Secteur d'activités	Participation
Biological Manufacturing Services SA	BE	Mise à disposition de laboratoire GMP	100%
Celyad Inc	USA	Pharmaceutique	100%
Corquest Medical Inc	USA	Dispositifs médicaux	100%
<i>OnCyte LLC</i>	<i>USA</i>	<i>Pharmaceutique</i>	<i>100%</i>

La société Oncyte LLC a été liquidée et absorbée par Celyad SA le 28 mars 2018. L'ensemble des actifs et des passifs de Oncyte LLC ont été repris par Celyad SA à cette date.

8. ELEMENTS POUVANT AVOIR UNE INFLUENCE NOTABLE SUR LE DEVELOPPEMENT DE L'ENTREPRISE

A la date de ce rapport nous n'identifions pas d'évènements significatifs ou de circonstances qui pourraient avoir un impact notable sur le développement de l'entreprise, au-delà de celui décrit dans la section « Principaux Risques et Incertitudes » du présent rapport.

9. FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Voir section 2 « Commentaire sur l'évolution des affaires, du bilan et du compte de résultat des comptes statutaires ».

10. CONTINUITE DES ACTIVITES

Le management a préparé des budgets et prévisions de trésorerie détaillés pour 2019 et 2020. Ces prévisions reflètent la stratégie du Groupe et reprennent des dépenses et sorties de trésorerie significatives relatives aux dépenses des différents programmes de recherche des produits candidats sélectionnés.

Sur la base de son périmètre actuel d'activités, le Groupe estime que sa position de trésorerie au 31 décembre 2018 (en ce compris les placements à court terme) devrait permettre à l'entreprise de financer l'ensemble de ses programmes de recherche et autres besoins au minimum jusqu'à mi-2020, et dès lors au-delà d'obtention des résultats des études cliniques en cours.

Après la prise en considération des éléments décrits ci-dessus, le Conseil d'administration considère que le management dispose d'une base appropriée pour conclure sur la continuité des opérations sur les 12 prochains mois et estime, dès lors, qu'il est pertinent d'établir les états financiers sur cette base de continuité.

11. AUTRES

Instruments financiers

Il est à noter que la société n'utilise pas d'instruments financiers complexes dans le cadre de la gestion de sa trésorerie et n'a recours qu'à des placements à court terme.

Règles d'évaluation

Le Conseil souligne que les règles d'évaluation de la Société n'ont pas fait l'objet de modification en 2018 à l'exception de la durée d'amortissement des licences et brevets comptabilisés au titre d'actifs incorporels sous la rubrique 21, ceux-ci s'amortiront désormais sur la durée de vie résiduelle des contrats de licence ou brevets sous-jacents (et non plus une période imposée de 5 ans).

Il convient également d'ajouter que depuis 2018, un crédit d'impôt relatif à la R&D est comptabilisé en résultat. La présentation de la créance en court terme et long terme se fait en fonction des prévisions d'encaissement (la restitution a lieu au plus tard après 5 exercices d'imposition si pas d'imputation possible au résultat imposable dans ce délai). Comptablement, les frais de recherche sont portés à l'actif et amortis immédiatement et intégralement. Le montant relatif au crédit d'impôt R&D des exercices précédents et compris dans le résultat 2018 s'élève à 3.284 KEUR

Emoluments complémentaires du commissaire

Les émoluments perçus par le commissaire en 2018 sont les suivants :

- Emoluments du commissaire : 127.524 EUR
- Emoluments pour prestations exceptionnelles ou missions particulières accomplies au sein de la société par le commissaire : 203,950 EUR

Le 28 mars 2019 pour le Conseil d'Administration,

lussier.

Michel Lussier
Président

Homsy

LSS Consulting SPRL, représenté par son
représentant permanent, **Christian Homsy**
Chief Executive Officer (CEO)