



## NEOVACS

Société anonyme au capital social de 2 341 299,90 euros  
Siège social : 3/5 impasse Reille  
75014 Paris  
391 014 537 RCS Paris

## DOCUMENT DE RÉFÉRENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 30 mars 2012 sous le numéro R.12-008. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

En application de l'article 28 du Règlement CE n°809/2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- les comptes sociaux de NEOVACS pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 31 décembre 2008, 31 décembre 2007 et le rapport des commissaires aux comptes y afférent tels que présentés aux paragraphes 20.1.2.1 et 20.1.2.2 du prospectus ayant reçu le visa n°10-055 le 18 mars 2010 par l'Autorité des marchés financiers (le « **Prospectus** ») ;
- l'examen de la situation financière et du résultat de la société ainsi que la trésorerie et les capitaux pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 31 décembre 2008, 31 décembre 2007 présentés respectivement aux chapitres 9 et 10 du Prospectus.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège de NEOVACS, 3/5 impasse Reille - 75014 Paris. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de NEOVACS ([www.neovacs.fr](http://www.neovacs.fr)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. PERSONNE RESPONSABLE .....</b>	<b>6</b>
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE .....	6
1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE.....	6
<b>2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....</b>	<b>7</b>
2.1. COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE .....	7
2.2. COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLÉANT .....	7
2.3. CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N' AYANT PAS ETE RENOUEVES .....	7
<b>3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....</b>	<b>8</b>
<b>4. FACTEURS DE RISQUES.....</b>	<b>10</b>
4.1. RISQUES RELATIFS A L' ACTIVITE DE LA SOCIETE.....	10
4.2. RISQUES LIES A L'EXPLOITATION DE LA SOCIETE .....	13
4.3. RISQUES LIES A LA SOCIETE.....	16
4.4. RISQUES REGLEMENTAIRES .....	19
4.5. RISQUES JURIDIQUES .....	21
4.6. RISQUES FINANCIERS .....	24
4.7. ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES .....	27
4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES.....	29
<b>5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR .....</b>	<b>30</b>
5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	30
5.2. INVESTISSEMENTS.....	33
<b>6. APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE .....</b>	<b>35</b>
6.1. PRESENTATION GENERALE DE NEOVACS .....	35
6.2. LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE D'IMMUNITHERAPIE.....	42
6.3. PRESENTATION DU TNFA-KINOÏDE.....	46
6.4. PRESENTATION DE L'IFNA-KINOÏDE.....	60
6.5. PRESENTATION DU VEGF-KINOÏDE.....	69
6.6. AUTRES PRODUITS.....	75
6.7. FABRICATION.....	75
<b>7. ORGANIGRAMME.....</b>	<b>77</b>
7.1. ORGANISATION DU GROUPE.....	77
7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS .....	77
<b>8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....</b>	<b>78</b>
8.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES .....	78
8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES .....	78

<b>9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE ..</b>	<b>79</b>
9.1. PRINCIPAUX PRODUITS ET CHARGES DE LA SOCIETE NEOVACS .....	79
9.2. PRINCIPAUX ELEMENTS BILANTIELS DE LA SOCIETE NEOVACS .....	81
<b>10. TRESORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>83</b>
10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIETE.....	83
10.2. FLUX DE TRESORERIE.....	83
10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT .....	83
10.4. RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR .....	86
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES .....	86
<b>11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....</b>	<b>88</b>
11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT .....	88
11.2. PROPRIETE INTELLECTUELLE .....	88
<b>12. INFORMATION SUR LES TENDANCES .....</b>	<b>94</b>
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	94
12.2. EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	94
<b>13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....</b>	<b>95</b>
<b>14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE .....</b>	<b>96</b>
14.1. COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE .	96
14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE .....	102
<b>15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....</b>	<b>104</b>
15.1. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	104
15.2. SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS .....	108
15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTIONS D'ACTIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX...	108
<b>16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION .</b>	<b>110</b>
16.1. ECHEANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS .....	110
16.2. CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE .....	110
16.3. COMITES.....	110
16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	112
<b>17. SALARIES .....</b>	<b>115</b>

17.1. RESSOURCES HUMAINES .....	115
17.2. PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE, AINSI QUE LES SALARIES .....	119
17.3. INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL .....	122
<b>18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>123</b>
18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE .....	123
18.2. DROITS DE VOTE .....	125
18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE.....	126
18.4. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE .....	126
<b>19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....</b>	<b>127</b>
19.1. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES .....	127
19.2. RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2011) .....	127
19.3. RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2010) .....	129
<b>20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE .....</b>	<b>131</b>
20.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	131
20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA .....	193
20.3. VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES.....	194
20.4. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES.....	196
20.5. INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES .....	196
20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES .....	197
20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE.....	197
20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE.....	197
20.9. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	197
<b>21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>198</b>
21.1. CAPITAL SOCIAL .....	198
21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS .....	208
<b>22. CONTRATS IMPORTANTS .....</b>	<b>223</b>
<b>23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....</b>	<b>226</b>
<b>24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....</b>	<b>227</b>
<b>25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>228</b>

## Note

Dans le présent document de référence, les termes « NEOVACS » ou la « Société » désignent la société NEOVACS, société anonyme dont le siège social est situé 3-5 impasse Reille - 75014 Paris, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 391 014 537.

## Avertissement

### *Informations sur le marché et la concurrence*

Le présent document de référence contient, notamment au chapitre 6 « Aperçu des activités », des informations relatives aux marchés de la Société et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

### *Informations prospectives*

Le présent document de référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel elle évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le présent document de référence sont données uniquement à la date d'enregistrement du présent document de référence. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Elle ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

### *Facteurs de risques*

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

## 1. PERSONNE RESPONSABLE

### 1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général de NEOVACS

### 1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

*« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.*

*J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.*

*Les informations financières historiques pour l'exercice clos au 31 décembre 2011 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 20.3.1 dudit document de référence qui contient l'observation suivante :*

*- Sans remettre en cause l'opinion exprimée, ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2011 et sur les critères d'appréciation, par la direction, de la capacité de la société à poursuivre son activité au-delà de 2012, décrits dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).*

*Les informations financières historiques pour l'exercice clos au 31 décembre 2010 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au paragraphe 20.3.2 dudit document de référence qui ne contient l'observation suivante :*

*- Sans remettre en cause l'opinion exprimée, ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2010 et sur les mesures étudiées par le conseil d'administration pour permettre à la société de poursuivre son programme de recherche, telles que décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).*

*Les informations financières historiques incorporées par référence pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 31 décembre 2008 et 31 décembre 2007 présentées dans le prospectus ayant reçu le visa n°12-055 en date du 18 mars 2010 par l'Autorité des marchés financiers, ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux pour les besoins du prospectus figurant au paragraphe 20.1.2.2 dudit prospectus qui contient l'observation suivante :*

*- Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2009 et sur les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de poursuivre son exploitation telles que décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).* »

Paris, le 30 mars 2012

Monsieur Guy-Charles Fanneau de La Horie  
Directeur Général de NEOVACS

## 2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 2.1. COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE

- **PricewaterhouseCoopers Audit**, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles  
Représentée par Monsieur Pierre RIOU  
63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine  
Date de début du premier mandat : Assemblée générale ordinaire du 27 janvier 2004,  
Date de renouvellement : Assemblée générale ordinaire du 4 mai 2011,  
Durée du mandat en cours : 6 exercices,  
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

### 2.2. COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLÉANT

- **Monsieur Yves Nicolas**, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles  
63, rue de Villiers – 92200 Neuilly-sur-Seine  
Date de début du premier mandat : Assemblée générale ordinaire du 27 janvier 2004,  
Date de renouvellement : Assemblée générale ordinaire du 4 mai 2011,  
Durée du mandat en cours : 6 exercices,  
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

### 2.3. CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES

Depuis leur nomination, le commissaire aux comptes et son suppléant n'ont pas été démis de leurs fonctions et n'ont pas démissionné.

### 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont issues des états financiers de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2007, 2008 et 2009 figurant au paragraphe 20.1.2 « Comptes annuels des exercices clos le 31 décembre 2009, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2007 » du Prospectus ainsi que des états financiers de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2010 et 2011 figurant au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques » du présent document de référence.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté au chapitre 9 du présent document de référence et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté au chapitre 10 du présent document de référence.

#### ▪ Bilan simplifié :

ACTIF (en euros)	31/12/2011	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
<b>Actif immobilisé net</b>	<b>451 561</b>	<b>384 804</b>	<b>166 674</b>	<b>180 444</b>	<b>169 957</b>
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	<i>15 504</i>	<i>18 629</i>	<i>22 542</i>	<i>25 440</i>	<i>28 392</i>
<i>dont immobilisations corporelles</i>	<i>140 239</i>	<i>127 325</i>	<i>86 244</i>	<i>92 201</i>	<i>98 454</i>
<i>dont immobilisations financières</i>	<i>295 818</i>	<i>107 406</i>	<i>57 888</i>	<i>62 801</i>	<i>43 111</i>
<b>Actif circulant</b>	<b>12 612 437</b>	<b>10 400 788</b>	<b>4 356 944</b>	<b>8 522 098</b>	<b>3 835 334</b>
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>10 588 371</i>	<i>8 377 546</i>	<i>2 288 460</i>	<i>7 309 895</i>	<i>2 777 470</i>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>13 241 575</b>	<b>10 943 894</b>	<b>4 581 485</b>	<b>8 758 640</b>	<b>4 006 359</b>

PASSIF (en euros)	31/12/2011	31/12/2010	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
<b>Capitaux propres</b>	<b>8 149 447</b>	<b>6 345 197</b>	<b>- 1 555 016</b>	<b>5 335 719</b>	<b>1 671 275</b>
<b>Autres fonds propres</b>	<b>2 678 502</b>	<b>2 194 467</b>	<b>1 260 307</b>	<b>1 231 329</b>	<b>300 000</b>
Provisions pour risques et charges	177 577	158 302	57 867	56 100	1 067
<b>Dettes</b>	<b>2 236 049</b>	<b>2 245 895</b>	<b>4 818 327</b>	<b>2 133 762</b>	<b>2 034 017</b>
<i>dont dettes financières</i>	<i>865 764</i>	<i>718 064</i>	<i>3 957 554</i>	<i>959 203</i>	<i>1 062 902</i>
<i>dont dettes d'exploitation</i>	<i>1 370 315</i>	<i>1 527 831</i>	<i>860 773</i>	<i>1 174 559</i>	<i>971 115</i>
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>13 241 575</b>	<b>10 943 894</b>	<b>4 581 485</b>	<b>8 758 640</b>	<b>4 006 359</b>

#### ▪ Compte de résultat simplifié :

(en euros)	2011 (12 mois)	2010 (12 mois)	2009 (12 mois)	2008 (12 mois)	2007 (12 mois)
Chiffre d'affaires	0	0	0	54 373	126 861
Subventions d'exploitation	363 898	0	274 678	1 679 029	0
Charges d'exploitation	10 595 110	10 055 777	8 746 845	7 037 228	5 346 364
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>- 10 203 494</b>	<b>- 10 038 655</b>	<b>- 8 736 648</b>	<b>- 5 291 897</b>	<b>- 5 206 843</b>
Résultat financier	5 338	- 238 504	-32 100	100 537	-117 273
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>- 10 198 156</b>	<b>- 10 277 159</b>	<b>- 8 408 747</b>	<b>- 5 191 360</b>	<b>- 5 324 116</b>
Résultat exceptionnel	487 794	- 21 914	-14 254	154 655	0
Impôts sur les bénéfices	- 1 596 322	- 1 315 786	- 1 532 267	- 404 202	- 569 235
<b>Résultat net</b>	<b>- 8 114 040</b>	<b>- 8 983 287</b>	<b>- 6 890 734</b>	<b>- 4 632 503</b>	<b>- 4 754 881</b>



▪ Tableau de flux de trésorerie simplifié :

(en euros)	2011 (12 mois)	2010 (12 mois)	2009 (12 mois)	2008 (12 mois)	2007 (12 mois)
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>	- 8 627 308	- 8 097 995	- 7 950 372	- 4 486 751	- 4 319 191
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements</b>	- 68 311	- 306 620	- 28 820	- 51 883	- 27 559
<b>Flux de trésorerie résultant des opérations de financement</b>	10 877 325	14 471 965	2 961 866	9 070 489	6 534 310
Variation de trésorerie et des équivalents de trésorerie	2 181 706	6 067 350	- 5 017 326	4 531 855	2 187 561
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	8 351 091	2 283 741	7 301 066	2 769 212	581 651
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture</b>	<b>10 532 797</b>	<b>8 351 091</b>	<b>2 283 741</b>	<b>7 301 066</b>	<b>2 769 212</b>

## 4. FACTEURS DE RISQUES

*Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.*

*L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.*

### 4.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

#### 4.1.1. Risque de dépendance lié aux candidats-médicaments TNF $\alpha$ -Kinoïde, IFN $\alpha$ -Kinoïde et VEGF-Kinoïde

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le TNF $\alpha$ -Kinoïde<sup>1</sup>, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde<sup>2</sup> et le VEGF-Kinoïde<sup>3</sup> sont les 3 candidats-médicaments les plus avancés de NEOVACS. Leur développement a nécessité et continuera d'exiger des investissements importants en temps et en ressources financières ainsi que l'implication totale du management de la Société.

Le futur succès et la capacité à générer des revenus à moyen terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces trois produits et notamment de la survenance de facteurs, tels que :

- la réussite des programmes précliniques et cliniques en cours et à venir de ces produits ;
- le succès du lancement commercial ;
- l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par les autorités réglementaires ;
- la fabrication et la production en quantité et en qualité suffisante des candidats médicaments

Si la Société ne parvenait pas à développer et donc à terme à commercialiser au moins un des trois produits les plus avancés et si, en parallèle, la Société ne parvenait pas à développer d'autres produits, les perspectives, la situation financière, les résultats de la Société pourraient en être significativement affectés.

La dépendance vis-à-vis du TNF $\alpha$ -Kinoïde et de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde et du VEGF-Kinoïde dans des proportions moindres, est considérée comme significative<sup>4</sup>.

Au stade de développement actuel des trois candidats médicament présentés ci-dessus, il est très difficile de présenter une hiérarchisation des produits en termes d'importance. Les indications ne pourront être évaluées qu'à l'issue des phases IIB. Il est par ailleurs précisé que les candidats-médicaments dont le développement est le plus avancé sont le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans les indications de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn pour les malades résistants aux traitements biologiques anti-TNF $\alpha$  actuellement sur le marché.

---

<sup>1</sup> Le TNF $\alpha$ -Kinoïde est le médicament développé par la Société le plus avancé. Sa finalité est de permettre la neutralisation de la cytokine TNF (« *Tumor Necrosis Factor* ») surexprimée.

<sup>2</sup> Les IFN (« Interferon ») sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) naturellement produites par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales, etc.) en fonction des sous types. La plupart des vertébrés en produisent en réponse à la présence d'une double hélice d'ARN étranger dans l'organisme. Ils ont pour rôle de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales en induisant la production de protéines antivirales et anti-bactériennes, de protéines de la fonction immunitaire (notamment à effet sur la réponse immune), et à visée anti-prolifératives.

<sup>3</sup> Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

<sup>4</sup> Le TNF $\alpha$ -Kinoïde est le candidat médicament le plus avancé, une étude de phase IIa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ayant été terminée et une étude de phase IIa dans le traitement de la Maladie de Crohn étant en cours. L'IFN $\alpha$ -Kinoïde est à un stade plus précoce dans la mesure où une étude de phase I/II pour le traitement du Lupus est terminée. Quant au VEGF-Kinoïde, les essais sont au stade préclinique. (se référer au paragraphe 4.2.3 « Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques »)

La stratégie de recherche de partenariats par NEOVACS vise notamment à réduire cette dépendance.

#### **4.1.2. Risques liés au retard ou à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs produits de la Société**

NEOVACS est une société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point et le développement d'immunothérapies basées sur l'immunisation active anti-cytokines pour le traitement de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le psoriasis, le lupus, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La Société a développé une plateforme technologique, baptisée Kinoïdes, qui a permis de constituer un portefeuille comprenant à ce jour 3 produits à différentes phases d'avancement : le TNF $\alpha$ -Kinoïde, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde et le VEGF-Kinoïde.

Le développement d'un candidat-médicament est un processus en plusieurs phases, long, coûteux et incertain, dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par ce candidat-médicament dans une ou plusieurs indications. La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits au stade préclinique ou au stade clinique. Tout retard dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un retard dans l'initiation du développement clinique de ce candidat. Un échec dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un abandon ou un retard potentiellement significatif du développement de ce candidat. Tout échec aux différents stades cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit voire entraîner l'arrêt de son développement. Si la Société était dans l'incapacité de démontrer un bénéfice thérapeutique pour l'ensemble des produits d'une classe en développement, la Société pourrait être amenée à stopper tout développement pour cette classe.

Si les produits se révélaient inefficaces, ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, la Société ne pourrait les commercialiser, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Le risque lié à l'échec du développement des produits est hautement lié au stade de maturité du candidat médicament. Étant donné la précocité du portefeuille de NEOVACS, la Société estime qu'il existe un risque non négligeable que certains d'entre eux n'atteignent pas le stade de l'AMM.

#### **4.1.3. Risques liés à l'environnement concurrentiel**

NEOVACS a développé une nouvelle approche pour traiter les troubles liés à la surexpression de cytokines, en ciblant les pathologies auto immunes et inflammatoires. L'approche de NEOVACS repose sur l'immunothérapie active, avec des Kinoïdes qui sont des composés immunogènes à base de cytokines inactivées qui déclenchent la production d'anticorps polyclonaux neutralisants contre les cytokines visées.

Le marché de l'immunothérapie se caractérise par une évolution rapide des technologies, une prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense de la part de nombreuses structures comme les laboratoires pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie, les institutions académiques et les autres organismes de produits d'immunothérapie active et/ou passive. Les produits développées par NEOVACS pourraient concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que l'immunothérapie passive, les vaccins anti-cancer, la thérapie génique, les inhibiteurs de kinases.

Un grand nombre des concurrents développant des produits d'immunothérapie passive comme les anticorps monoclonaux bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche plus avancées et importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques, qui ont une bien plus grande expérience que la Société dans la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables.

Les principaux concurrents actuels pour le produit le plus avancé de NEOVACS, le TNF $\alpha$ -Kinoïde, sont :

- les anticorps monoclonaux dont Humira®, fabriqué et commercialisé par ABBOTT (Etats-Unis), Remicade®, fabriqué et commercialisé par JOHNSON&JOHNSON et MERCK (Etats-Unis) et Cimzia® commercialisé par UCB (Belgique) ;
- les récepteurs solubles de protéine de fusion tels qu'Enbrel® qui est produit et commercialisé par PFIZER et AMGEN (Etats-Unis) ;

En 2010, le chiffre d'affaires cumulé des produits anti-TNF $\alpha$  dépassait les 21 milliards de dollars répartis principalement entre les trois médicaments présentés ci-dessus :

- 7,4 milliards de dollars de vente pour Enbrel® ;
  - 8 milliards de dollars de vente pour Remicade® ;
  - 6,5 milliards de dollars de vente pour Humira®.
- d'autres anticorps monoclonaux visant d'autres cibles : RoaActemra® (tocilizumab) anticorps monoclonal anti-IL6 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ;
  - d'autres traitements spécifiques : Orenia® (abatacept), immunosuppresseur qui inhibe la co-stimulation des cellules T dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ;
  - en cours de développement, les JAK-inhibiteurs avec en particulier le tofacitinib (PFIZER) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn et du psoriasis.

Benlysta®, en co-développement entre Human Genome Sciences (Etats-Unis) et GlaxoSmithKline (Grande-Bretagne), est le principal concurrent de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. La mise sur le marché de ce médicament a eu lieu en 2011 aux Etats-Unis et est en cours en Europe. Benlysta® est le premier médicament approuvé dans le lupus depuis plus de 50 ans.

Le marché des produits anti-VEGF est actuellement dominé par les deux médicaments à base d'anticorps de Genentech/Roche, bevacizumab (Avastin®) dans le cancer, et ranibizumab (Lucentis®) dans la DMLA. Lucentis® est commercialisé dans certaines parties du monde par Novartis (Suisse). En 2010, les ventes mondiales d'Avastin® atteignaient 6,8 milliards de dollars et celles de Lucentis étaient de 2,9 milliards de dollars.

La Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiennent les résultats d'essais et/ou les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents qui pourraient s'avérer plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par ses concurrents.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société estime que le risque concurrentiel est élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société.

#### **4.1.4. Risques d'échec commercial**

Si la Société parvenait à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et donc commercialiser ses produits, il pourrait falloir du temps à la Société pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque la Société débutera ses premières activités de marketing et de commercialisation.

## **4.2. RISQUES LIES A L'EXPLOITATION DE LA SOCIETE**

### **4.2.1. Risque de liquidité et besoin de financement complémentaire de l'activité**

La Société a réalisé d'importants investissements depuis sa création en 1993. Les dépenses opérationnelles ont été respectivement de 7,037 millions d'euros en 2008, de 8,746 millions d'euros pour l'exercice 2009, de 10,056 millions d'euros en 2010 et de 10,580 millions d'euros en 2011, ce en l'absence de revenus récurrents. Bien que la Société considère que la trésorerie et les instruments financiers courants dont elle dispose aujourd'hui sont suffisants pour satisfaire ses besoins en capitaux sur les 9 mois suivant la date d'enregistrement du présent document de référence, il se peut que la Société soit dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance à plus long terme, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital ou de partenariats industriels et commerciaux.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour les programmes de recherche et développement ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Historiquement, le financement de la croissance de la Société s'est effectué par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital. A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas de dettes bancaires et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Compte tenu de l'activité de la Société et de la maturité des développements de ses produits, la Société n'attend pas de revenus liés à la mise sur le marché de ses produits avant 3 ans. En conséquence, la Société pourra continuer son développement uniquement si elle parvient à trouver de nouveaux financements pouvant prendre la forme d'une levée de fonds auprès d'investisseurs financiers ou industriels ou de la signature d'un contrat de licence sur l'un ou plusieurs de ses candidats-médicaments avec un grand laboratoire pharmaceutique.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le conseil d'administration dans le cadre de l'arrêté des comptes clos au 31 décembre 2011 (se référer à la note 2 des comptes sociaux clos au 31 décembre 2011 présentés au paragraphe 20.1.1 du présent document de référence) compte tenu des éléments suivants :

- la situation déficitaire historique de la Société s'explique par le fait qu'elle est encore dans sa phase de développement pendant laquelle des dépenses de recherche non capitalisables sont encourues alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé;
- les prévisions de trésorerie établies par la direction confirment que la société devrait être en mesure de poursuivre ses activités de recherche jusqu'au 4<sup>ème</sup> trimestre 2012. Pour assurer le financement de ses activités au-delà de 2012, de nouvelles levées de fonds seront nécessaires et sont d'ores et déjà à l'étude.

Il est possible que la Société ne réussisse pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement;
- réduire ses effectifs;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient obliger la Société à renoncer à différents droits sur ses brevets ou devoir signer des accords dans des conditions moins avantageuses ;
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats, le développement et la situation des actionnaires de la Société.

La Société estimant que les principales sources de financement de son activité se trouvent sur les marchés financiers, la Société considère comme élevée sa dépendance à l'environnement économique et boursier.

#### **4.2.2. Historiques des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles**

Depuis le début de ses activités en 1993, la Société a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2011, les pertes nettes cumulées des 3 dernières années s'élevaient à 24,0 millions d'euros y compris une perte nette de 8,1 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2011. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et de développement pour la réalisation des études précliniques et cliniques des candidat-médicaments.

Il est prévu de nouvelles pertes opérationnelles substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que les activités de recherche et développement se poursuivront, et en particulier du fait :

- du passage de certains des produits du stade de développement préclinique à celui de développement clinique;
- du passage de certains des produits du stade clinique à la commercialisation
- de l'accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de produits en phase déjà avancée de développement ;
- de l'accroissement du portefeuille de produits par l'ajout de nouveaux produits pour de futurs développements ;
- de l'augmentation des dépenses liées aux demandes de brevets et d'entretien de ses brevets ;
- du développement des activités en dehors de France.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun des produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. La rentabilité dépendra de la capacité de la Société, seule ou avec un ou plusieurs partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. La Société estime que ses seules sources de revenus pour les trois à quatre prochaines années seront :

- les paiements effectués par ses futurs partenaires ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt recherche ; et
- les produits de placement de sa trésorerie et de ses instruments financiers courants dans une moindre mesure.

L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### 4.2.3. Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques

Le tableau suivant résume les développements des 3 principaux produits de Néovacs :

Produit	Indications	Statut	Prochaine étape
TNF $\alpha$ -Kinoïde	Maladie de Crohn	Phase IIa en cours	Publication des résultats de la Phase IIa permettant d'initier une Phase IIb/III en H1 2013 ou imposant de rajouter une soixantaine de patients pour prolonger la phase IIa/b
	Polyarthrite Rhumatoïde	Phase IIa terminée	Démarrage de la Phase IIb/III en H1 2013
	Psoriasis		
IFN $\alpha$ -Kinoïde	Lupus Erythémateux Disséminé	Phase I/II terminée	Phase IIb
	Maladie de Sjögren		
VEGF-Kinoïde	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	Préclinique*	

\* le terme « étude préclinique » décrit les études de pharmacologie de la Société dont les protocoles sont laissés à son libre choix.

La Société développe 2 principaux produits dont les études précliniques et les essais cliniques à venir sur l'homme devront assurer la qualité pharmaceutique des produits ainsi que démontrer leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications visées.

Les essais cliniques chez l'homme font l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement seront évaluées par les autorités réglementaires compétentes. Ces autorités réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais cliniques ou la poursuite des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. Il est précisé que la Société pourrait décider ou encore, les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et ainsi imposer de retarder ou d'interrompre cet essai et par conséquent empêcher la Société de poursuivre le développement de ses produits dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais précliniques et cliniques ainsi que la capacité de la Société à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la capacité de la Société à convaincre des sociétés spécialisées de recruter des patients pour ses essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- la nature de l'indication ciblée ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de produit.

Pour les essais dont la réalisation est confiée à des sous-traitants, la Société dépend de la capacité de ces sous-traitants à effectuer leurs prestations dans des conditions et des délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peut soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques et précliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreuses sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats encourageants.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever ses essais précliniques et cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour le stade de développement des produits de la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

#### **4.2.4. Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs**

Afin de développer et à terme de commercialiser ses produits, la Société cherche à conclure des accords de partenariat, de collaboration, de recherche et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement de ses produits en développement et de leurs financements. La Société pourra également nouer des accords avec des sociétés ou entités, notamment des institutions académiques, pour participer aux recherches et partager des éléments de propriété intellectuelle. Ces accords peuvent s'avérer nécessaires pour la recherche, la finalisation des développements précliniques et cliniques, la fabrication et la commercialisation des produits.

La Société pourrait ne pas réussir à conclure de tels accords ou encore les partenaires pourraient décider de se retirer des accords existants. Il est par ailleurs précisé que les accords de collaboration, de recherche et de licence existants et futurs pourraient ne pas se révéler concluants.

Si la Société n'était pas en mesure de conclure de nouveaux accords ou de maintenir en vigueur les accords existants, la Société serait amenée à étudier des conditions de développement alternatives, ce qui pourrait ralentir voire limiter sa croissance.

La Société ne pouvant contrôler et s'assurer des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront à la recherche, au développement préclinique et clinique, à la fabrication et à la commercialisation des produits, elle ne saurait s'engager sur le respect du calendrier par ses partenaires. C'est pourquoi la Société pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien que la Société cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans les accords de collaboration, de recherche et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir une protection suffisante. Les partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres. Les droits, dans le cadre des contrats de collaboration, de recherche et de licence existants, pourraient expirer ou être résiliés à des périodes critiques.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif pour l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

### **4.3. RISQUES LIÉS A LA SOCIÉTÉ**

#### **4.3.1. Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques**

La réussite dépend du travail et de l'expertise des membres du Conseil d'administration et de l'équipe de direction, en particulier, Guy Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général, Pierre Vandepapelière, Vice-Président Développement Clinique, Olivier Dhellin, Directeur du Développement Pharmaceutique, Géraldine Grouard-Vogel, Directeur de la Recherche et du Développement Préclinique et Piers



Whitehead, Vice-President Développement Corporate. La perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité à atteindre les objectifs de la Société.

Par ailleurs, NEOVACS pourrait avoir besoin de recruter de nouveaux membres pour le Conseil Scientifique et du personnel scientifique qualifié pour la réalisation des essais cliniques et au fur et à mesure que la Société se développera dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication et les affaires réglementaires. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où les profils recherchés sont rares, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés et conseillers scientifiques à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

La Société a mis en place pour cela un comité de rémunération statuant sur une politique de rémunération incluant la distribution d'instruments donnant accès au capital (BSA, stock-options et/ou actions gratuites). Cependant, si la Société ne parvenait pas à attirer et à retenir ces personnes clés, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### **4.3.2. Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à son activité**

Les Kinoïdes intègrent 3 composants majeurs :

- la cytokine visée, provenant de fabricants reconnus ;
- une protéine porteuse, *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH), ou l'une de ses sous-unités, qui sert de support à la cytokine et recrute les cellules T-helper qui sont essentielles pour activer les cellules B réactives à l'auto-antigène et casser ainsi la tolérance ;
- un adjuvant, Montanide ISA 51.

D'après les estimations de la Société, la dépendance vis-à-vis des produits et de leurs fabricants pourrait être classée par ordre décroissant d'importance de la manière suivante :

- les producteurs de KLH comme STELLAR BIOTECHNOLOGIES ;
- les producteurs de cytokines comme BOEHRINGER INGELHEIM AUSTRIA et SANDOZ ;
- les fournisseurs d'adjuvants tels que SEPPIC, filiale du groupe AIR LIQUIDE ;
- les façonniers tels qu'EUROGENTEC et COBRA qui réalisent des travaux de développement et de production de lots de substances pharmaceutiques.

KLH est une hémocyanine extraite de la lymphe d'un mollusque gastéropodes marin *Megathura crenulata*. La KLH est un ingrédient pharmaceutique bien connu qui a été intégré à beaucoup d'études cliniques. Il est fourni par SIGMA ALDRICH.

NEOVACS travaille également avec une sous-unité de KLH qui est fournie par STELLAR BIOTECHNOLOGIES, un fournisseur travaillant selon les normes GLP (*Good Laboratory Practice*).

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il est fabriqué selon les normes de GLP par SEPPIC, une filiale de chimie fine du groupe AIR LIQUIDE.

La Société est dépendante de fournisseurs pour l'approvisionnement de cytokines (TNF $\alpha$  et IFN $\alpha$ ) pour la réalisation de ses essais précliniques.

Même si la Société essaie de nouer des relations contractuelles de long terme avec ses fournisseurs stratégiques, l'approvisionnement en l'un quelconque de ces produits pourrait être limité, interrompu, ou restreint. Si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si les principaux fournisseurs ou fabricants faisaient défaut ou si l'approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, et de produire ses produits à temps et de manière concurrentielle. Les matériaux sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux chez ses fournisseurs pourraient affecter la capacité de la Société à terminer les essais précliniques et cliniques de ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Il n'existe pas de fournisseurs en situation de monopole. Cependant, le changement de fournisseurs de matières premières entraînerait l'obligation pour la Société de fabriquer de nouveaux lots et de démontrer la bioéquivalence des produits par le biais d'études précliniques dans une espèce relevante et/ou d'études cliniques.

Le coût de changement d'un fournisseur de matières premières est estimé à environ 1 million d'euros, soit 540 Keuros pour l'achat de matières premières et la fabrication d'un lot aux normes cGMP (*Current Good Manufacturing Practices*) auxquels s'ajoutent les coûts des études de validation. Par ailleurs, le changement de fournisseur pourrait entraîner un décalage dans le calendrier de développement des produits d'environ 6 à 12 mois.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits chimiques ou biologiques nécessaires pour développer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

#### **4.3.3. Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation de fabrication des produits de la Société)**

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes GMP en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention des équipes de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits et accroître les coûts de fabrication des produits. Il faudrait alors redémontrer, par des études précliniques, que les produits, tels qu'ils sont produits par les nouveaux fabricants, sont comparables à ceux utilisés dans les essais cliniques les plus avancés. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises si les études précliniques ne parvenaient pas à démontrer pleinement la similitude du produit.

De même, la Société sous-traite la conduite des essais cliniques auprès de prestataires de service spécialisés (Contract Research Organisation « CRO »). Toute défaillance de la part de ces sous-traitants pourrait avoir des conséquences sur la durée des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes GCP (*Good Clinical Practice*) imposées par les autorités de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

Par ailleurs, les travaux de la Société pourraient être affectés par une rupture dans les approvisionnements et par d'autres perturbations. Ces difficultés peuvent être à la fois de nature réglementaire (nécessité de remédier à certains problèmes techniques afin de mettre les sites de production en conformité avec les règlements applicables) ou technique (difficultés d'approvisionnement de qualité satisfaisante ou difficultés à produire de manière récurrente et pérenne des principes actifs ou des médicaments conformes à leurs spécifications techniques). Cette situation peut entraîner des ruptures de stock et ceci d'autant plus que l'agence réglementaire Food and Drug Administration a durci ses contrôles sur les principes actifs et autres matières premières utilisées dans le cadre de la fabrication de médicaments.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.3.4. Risques liés à l'expérience limitée en vente, marketing et distribution**

La Société manque d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. La Société devra, à moyen terme, et après obtention de ses résultats cliniques développer sa propre capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. Dans le cadre de sa stratégie, la Société pourrait être amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation future de certains de ses produits. Si la Société décidait de mettre en place sa propre

infrastructure de vente et de marketing, elle aurait besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter le ou les produits, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation.

Toutefois, la Société arbitrera entre les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour le développement et la commercialisation de ses produits. Il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat pour le développement clinique, la vente et le marketing de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ou à commercialiser elle-même ses produits

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### 4.4. RISQUES REGLEMENTAIRES

##### 4.4.1. Risques liés à l'environnement réglementaire

A ce jour, aucun des produits de NEOVACS n'a encore reçu d'AMM de la part d'une agence réglementaire. La Société ne peut pas assurer qu'elle obtiendra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits. Ces produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (« ANSM »), anciennement AFSSAPS, l'European Medicines Agency (« EMEA ») et la Food and Drug Administration (« FDA »), ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il sera impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur. Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Les organismes réglementaires peuvent également exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible.

Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les Kinoïdes sont basés sur de nouvelles technologies et n'ont pas encore été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore complexes, parfois difficiles à appliquer et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles NEOVACS serait autorisée à commercialiser nos produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation des produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux nôtres ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente des opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.4.2. Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Même si NEOVACS n'est pas immédiatement concernée par une problématique d'autorisation de mise le marché, un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances d'obtenir ses futures AMM dans de bonnes conditions.

La capacité pour la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui sont actuellement dans des phases cliniques précoces ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que ses sous-traitants ou la Société elle-même parvienne à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et

Si NEOVACS n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser son produit. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.4.3. Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments**

Si la Société arrive à commercialiser des produits développés par un partenaire ou elle-même, leur acceptation par le marché dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Il existe actuellement peu de produits d'immunothérapie de sorte qu'il n'existe qu'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ces traitements par les assurances. La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis du taux de remboursement suffisant de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. La Société pourrait ne pas obtenir de condition de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements de recherche et développement.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.4.4. Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement**

Les activités de recherche et développement exposent la Société aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et la contraignent à des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur.

Dans les programmes de recherche et développement la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques. En conséquence, dans les pays où la Société opère ou opérera, elle est soumise ou sera soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses. La Société se conforme à ces réglementations.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts complémentaires, et pourrait amener la Société à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait imposer l'achat par la Société d'équipements, de modifier ses installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.5. RISQUES JURIDIQUES**

Les principaux risques juridiques sont liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits de la Société. La Société est exposée à des risques de mise en jeu de responsabilité, en particulier la responsabilité liée aux produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. La responsabilité de la Société peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de nos partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels nous n'exerçons peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si la responsabilité de la Société ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si la Société ou ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits et plus généralement nuire aux activités, aux perspectives, à la situation financière, aux résultats et au développement de la Société.

##### **4.5.1. Risques liés à la protection des actifs de la Société**

###### ***4.5.1.1. Risques spécifiques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers***

La croissance de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de propriété. Aux États-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une

publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet autres que Biosidus, et ULB décrits ci-après. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir à négocier l'obtention des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser les essais précliniques, cliniques, la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives. Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quel qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de NEOVACS pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité.

Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient obliger la Société à :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée,
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

#### ***4.5.1.2. Risques liés à la protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle***

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci ainsi que ses futurs concédants et concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter leurs brevets et leurs droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour être protégé des concurrents ;  
ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle, protéger les secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, réduire les bénéfices et ne pas apporter la protection recherchée pour la Société. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets, qu'ils aient été délivrés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.5.1.1. Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations et du savoir-faire de la Société**

Dans le cadre de contrats de collaborations qui pourraient être mis en place par la Société avec des chercheurs d'institutions académiques ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des informations et/ou des matériaux peuvent leur être confiés afin de conduire certains tests. Dans ces cas, la Société exigerait la signature d'accords de confidentialité. Les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les modes de protection des accords et/ou les savoir-faire mis en place par la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.5.2. Litiges**

Les litiges présentés ci-après, Biosidus et ULB concernent des produits qui ne font pas partie de la famille des Kinoïdes et qui ne font plus l'objet de développement de la part de NEOVACS.

##### **4.5.2.1. Biosidus**

Faisant suite à un travail de collaboration associant les trois co-inventeurs Jean-François ZAGURY, Jay RAPPAPORT et Miguel CARCAGNO, relatif à un procédé d'obtention d'une protéine Tat du HIV-1 traitée chimiquement par « carboxyméthylation », NEOVACS a déposé, en date du 26 décembre 1997, la demande de brevet français N°FR 97/16 589, destinée à protéger le nouveau principe actif immunogène Tat détoxifié.

Le dépôt de la demande de brevet français N°FR 97/16589 a été effectué au nom de la Société BIOVACS INC. établie dans l'Etat Américain du Delaware.

La Société BIOVACS INC. devait être créée conjointement entre la Société NEOVACS, d'une part, et la Société BIOSIDUS, d'autre part, qui avait collaboré au projet.

Un désaccord entre NEOVACS et BIOSIDUS étant né dans l'intermédiaire, la Société BIOVACS INC. initialement projetée n'a jamais été créée.

Puis, dans le délai d'un an suivant le premier dépôt français du 26 décembre 1997, l'extension de la protection de l'invention à l'étranger a été réalisée de manière parallèle et indépendante par :

- d'une part la Société NEOVACS, qui a déposé la demande Internationale PCT N°WO 99/33 872 en date du 14 décembre 1998 ; et
- d'autre part, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, par les co-inventeurs ZAGURY, RAPPAPORT et CARCAGNO, au travers de la demande PCT N°WO 99/33.346 déposée le 22 décembre 1998.

Dans l'intermédiaire, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, une Société BIOVACS INC., homonyme de la Société initialement projetée en commun par NEOVACS et BIOSIDUS, et établie dans l'état du Delaware, a été créée. Selon les informations dont la Société dispose, le co-inventeur Miguel CARCAGNO a cédé l'ensemble de ses droits sur l'invention à la Société BIOSIDUS (25 Juin 1999), qui elle-même les a cédés à la Société nouvellement créée BIOVACS Inc. (21 Juillet 1999).

Un litige est actuellement en instance, qui oppose NEOVACS et BIOSIDUS, notamment en ce qui concerne la propriété de l'invention.

Les demandes de NEOVACS avaient été rejetées en première instance et l'affaire était en cours d'appel devant la Cour d'Appel de Paris lors de l'arrêt des comptes 2009. Au 31 décembre 2010, la société NEOVACS s'est retirée de l'appel.

Les conséquences financières et comptables du litige Biosidus sont nulles. Le Tat HIV issu de la collaboration entre NEOVACS et BIOSIDUS est jugé non stratégique et n'est pas valorisé par la Société. Le développement du Tat HIV a été abandonné en 2006 par la Société. Celle-ci n'entend pas reprendre le développement de ce produit car la probabilité d'en tirer des revenus est très faible.

#### **4.5.2. Litige ULB (Université Libre de Bruxelles)**

Il convient de rappeler que NEOVACS poursuit depuis de nombreuses années des études visant à la mise au point de divers toxoïdes, y compris des toxoïdes de la protéine E7 du Papillomavirus humain, et tout particulièrement de la souche HPV-16. Pour information, divers aspects de compositions immunogènes comprenant un toxoïde de E7 sont susceptibles d'être protégées par des familles de brevets au nom de NEOVACS.

NEOVACS a entrepris en 2001 la mise au point d'une nouvelle composition vaccinale à base d'une protéine E7 mutée particulière, la protéine E7Δ21-26, dont les lots de produit de départ lui ont été fournis par l'ULB. Par la suite, un litige naît entre NEOVACS et l'ULB concernant la propriété de l'invention, l'ULB prétendant avoir des droits non seulement sur le procédé de production de la protéine mutée, mais également sur les aspects vaccinaux, sur la foi de résultats d'immunisation in vivo obtenus par l'ULB, postérieurement aux résultats obtenus par NEOVACS.

A ce stade, il existe deux familles de demandes de brevets parallèles en instance, et ayant la même date de priorité basée sur la demande de brevet français de NEOVACS d'avril 2002, ce qui rend aujourd'hui l'exploitation par NEOVACS, ou un de ses licenciés, de compositions vaccinales comprenant le toxoïde E7Δ 21-27, très délicate.

A défaut de solution amiable, NEOVACS aurait juridiquement la possibilité d'initier une action judiciaire en revendication de propriété de l'invention, et donc des demandes de brevets « ULB » correspondantes.

En conclusion, aucune provision n'a été comptabilisée, dans la mesure où aucun risque significatif n'est avéré à ce stade.

A ce stade, il s'agit d'un différend, qui n'a pas encore donné lieu à une procédure judiciaire ou d'arbitrage, que la Société tente de régler à l'amiable. La Société ne souhaitant pas développer les produits développés avec ULB, elle estime qu'il n'y a aucun manque à gagner dans le cadre de ce litige.

### **4.6. RISQUES FINANCIERS**

#### **4.6.1. Risques liés à l'accès aux aides publiques et au crédit d'impôt recherche**

Depuis le début des activités de NEOVACS, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche français, pour financer ses activités. Les produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 247 678 euros, 0 euro et 363 898 euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 2010 et 2011. Le crédit d'impôt recherche s'est respectivement élevé à 1,532 millions d'euros, 1,316 millions d'euros et 1,596 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 2010 et 2011.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause par un changement de réglementation.

#### **4.6.2. Risque de taux**

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées ». Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres ».



(a) Emprunts et dettes financières – autres

(En euros)	31/12/2011	31/12/2010	31/12/2009
Prêt Debiopharm	658 111 €	639 795 €	539 232 €
OSEO avances remboursables	25 000 €		174 384 €
Intérêts courus	179 129 €	73 802 €	0 €
TOTAUX	862 240 €	713 597 €	713 616 €

- La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (539 231,63 € au 31 décembre 2009). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.
- Une avance remboursable de 400 000 € a été accordée à la société en 2004 par OSEO Anvar pour le « développement d'un vaccin thérapeutique anti-TNF $\alpha$ : réalisations des essais cliniques ». Elle est comptabilisée en emprunt et dettes financières autres. 225 615,62 euros ont été remboursés le 27 mars 2009 et le solde 174 385,38 euros le 31 mars 2010 Cette avance remboursable consentie par OSEO n'était pas porteuse d'intérêts. Par ailleurs, au 31 décembre 2011, le solde exigible sur l'avance conditionnée OSEO Anvar commentée ci-dessous a été reclassé en Emprunts et dettes financières.

(b) Avances conditionnées

OSEO Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnelle pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 euros, avance au titre de laquelle, NEOVACS avait reçu un total de 600 000 euros au 31 décembre 2009. L'échec de ce projet ayant été constaté, OSEO a accepté de ne pas demander le remboursement de l'avance à hauteur de 450 000 euros et cette somme a donc été constatée en profit exceptionnel sur 2011. 125 000 euros ont été remboursés le 30 septembre 2011 et 25 000 euros devront être remboursés au plus tard le 30 septembre 2012.

Sur l'exercice 2008, la Société a également obtenu une aide accordée par OSEO Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 euros sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 euros sous forme de subventions.

La Société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 euros, comptabilisée dans la rubrique « Autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 euros, comptabilisée en résultat d'exploitation. En juillet 2011, la Société a reçu une avance remboursable de 1 084 035 euros au titre de ce programme. L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 euros, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF $\alpha$ -Kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées. Les avances remboursables consenties par OSEO ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors de l'avance accordée pour le projet « Tracker » qui porte intérêt au taux fixe annuel de 4,59%. Au 31 décembre 2011, 28 978 euros d'intérêts ont été comptabilisés à ce titre.

(c) Placements de trésorerie et Disponibilités

Les valeurs mobilières de placement possédées par la Société sont composées uniquement de SICAV monétaires et Fonds Communs de Placement à court terme dont les valeurs de marché à la clôture au 31 décembre 2011 étaient respectivement de 1 833 K€ et de 50 K€

Au 31 décembre 2011, la Société a, par ailleurs un montant de liquidités disponibles de 8 500 K€ placés sur des comptes à terme (se référer à la Note 7 de l'annexe aux comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2011).

NEOVACS a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV et FCP monétaires non dynamiques à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

#### **4.6.3. Risque de change**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'est pas exposée au risque de change de l'USD par rapport à l'EUR, car pour les trois derniers exercices, les revenus et les dépenses ont été respectivement versés et facturés en euros. Cette situation pourrait toutefois changer si la Société développe ses activités aux États-Unis. En outre, si NEOVACS parvient à commercialiser ses produits aux États-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en USD. La Société n'a pas encore pris de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. La Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Dans le cadre du Contrat NEOVACS / DEBIOPHARM, il est stipulé qu'en cas de « succès » d'un produit du portefeuille NEOVACS utilisant des données, des informations, des droits de propriété intellectuelle / savoir faire à venir de DEBIOPHARM, NEOVACS remboursera, au fur et à mesure des redevances perçues, à DEBIOPHARM, le montant de l'indemnité de rupture de contrat (CHF 800.000) et des coûts de développement engagés par DEBIOPHARM et ce, à hauteur maximale de CHF 9.000.000.

A ce jour, cette somme n'est pas exigible mais la Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change Euro / CHF en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

NEOVACS est ainsi exposée au risque de change du fait d'une dette comptabilisée auprès de DEBIOPHARM pour un montant de 800 000 CHF (658 111 € au 31 décembre 2011), correspondant à une indemnité de rupture de contrat.

Par ailleurs, la Société a réalisé des achats en devises étrangères sans pour autant avoir mis en place d'outils de gestion du risque de change. Les achats de devises sont réalisés « spot » le jour du règlement de la facture.

Ainsi les achats d'USD ont été comptabilisés pour 182 779,86 €.

Les achats de GBP ont représenté 158 876,6 €.

Les achats en CHF ont représenté 18 031,65 €.

Total achat Devises : 205 935,87 €.

#### **4.6.4. Risque de crédit**

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

L'encours de créances clients échues et non réglées s'élève à 23 981 € au 31 décembre 2011. Il est constitué d'une créance antérieure à 2008, entièrement couverte par un avoir à établir comptabilisé pour le même montant.

NEOVACS fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit sur sa trésorerie.

#### **4.6.5. Risque sur actions**

La Société n'est soumise au risque sur actions que sur ses propres actions, détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec Invest Securities suite à son introduction en bourse sur le marché NYSE-Alternext à Paris.

Il est rappelé qu'au 31 décembre 2011, la Société détenait 24.432 actions NEOVACS, représentant 0,16% du capital de la Société.

La Société ne considère pas ce risque sur actions comme significatif.

#### 4.6.6. Risque de dilution

Dans le cadre de la politique de motivation des dirigeants, employés et consultants, la Société a régulièrement attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises, des bons de souscriptions d'actions et des actions gratuites. L'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital, permettrait la souscription de 1 397 700 actions nouvelles représentant environ 8,96% du capital social.

#### 4.7. ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatible avec ses impératifs de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances souscrites par l'intermédiaire d'Audit & RiskSolutions s'est élevé à 56 558 € au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011. Compte tenu de la spécificité de ses activités - à ce stade concentrées sur la recherche - et sur le caractère innovant et technologique, la quantification des risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

Les échantillons de matières premières et de produits sont stockés le plus souvent chez les sous-traitants. Les contrats signés avec les sous-traitants incluent une clause les obligeant à souscrire à une assurance conforme à la loi.

La Société a souscrit une police d'assurance « Responsabilité Civile Mandataires Sociaux » auprès de Chartis Europe SA (ex AIG) dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Le contrat a pour objet de rembourser les « assurés ou de prendre en charge en leur lieu et place le règlement des conséquences pécuniaires des sinistres résultant de toute réclamation introduite à leur encontre pendant la période d'assurance (du 1<sup>er</sup> janvier ou 31 décembre) mettant en jeu leur responsabilité civile individuelle ou solidaire et imputable à toute faute professionnelle réelle ou alléguée, commise par les assurés dans l'exercice de leurs fonctions de dirigeant.
  - Plafond des garanties : 10 000 000 euros
  - Franchise : néant
  - Prime annuelle HT : 17 955 euros

La Société a souscrit une police d'assurance dommages aux biens auprès de la compagnie AXA dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Le contrat a pour l'objet de rembourser les locaux des sinistres d'incendie, de dégâts des eaux, de gel, de vol de matériels informatiques et de bureautique, des frais et pertes consécutifs aux dommages matériels garantis et des catastrophes naturelles.
  - Date d'échéance 19 décembre
  - Prime annuelle HT : 1 923 euros

La Société a souscrit une police d'assurance « Essai clinique » dans chaque pays où une étude est en cours et dont voici les principales caractéristiques :

- **Etude TNF-K-003**

- Suisse :  
Compagnie : ALLIANZ  
Limites de garantie : 1 000 000 CHF par patient et 10 000 000 CHF par protocole
- Belgique :  
Compagnie : ALLIANZ  
Limites de garantie : 500 000 EUR par patient et 5 000 000 EUR par protocole
- France :  
Compagnie : ALLIANZ  
Limites de garantie : 1 000 000 EUR par patient and 6 000 000 EUR par protocole
- Argentine :  
Compagnie : ALLIANZ  
Limites de garantie : 100 000 USD par patient et 2 000 000 USD par protocole
- Chili :  
Compagnie : LIBERTY SEGUROS  
Limites de garantie: 2 000 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole

- **Etude TNF-K-005**

- Belgique :  
Compagnie : CHUBB  
Limites de garantie : 500 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole
- France :  
Compagnie : CHUBB  
Limites de garantie : 1 000 000 EUR par patient et 6 000 000 EUR par protocole
- Pays-Bas :  
Compagnie : CHUBB  
Limites de garantie : 450 000 EUR par patient et 3 500 000 EUR par protocole
- République Tchèque :  
Compagnie : KOOOPERATIVA  
Limites de garantie : 100 000 EUR par patient et 1 000 000 EUR par protocole
- Croatie :  
Compagnie : TRIGLAV  
Limites de garantie : 100 000 EUR par patient et 1 000 000 EUR par protocole
- Allemagne :  
Compagnie : CHUBB  
Limites de garantie : 500 000 EUR par patient et 5 000 000 EUR par protocole
- Bulgarie :  
Compagnie : BULSTRAD  
Limites de garantie : 100 000 EUR par patient et 500 000 EUR par protocole
- Hongrie :  
Compagnie : VIENNA INSURANCE GROUP  
Limites de garantie : 27 801 000 HUF par patient et 278 010 000 HUF par protocole

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile d'exploitation auprès de la compagnie CHUBB FRANCE dont les principales sont les suivantes :

- Date d'échéance 1<sup>er</sup> janvier
- Prime annuelle HT : 3 000 euros
- Plafond garanti total : 3 500 000 euros

#### 4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

Hormis, les litiges mentionnés aux paragraphes 4.5.2 « Litiges », il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

## 5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

### 5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

#### 5.1.1. Dénomination sociale

La Société a pour dénomination sociale : « NEOVACS »

#### 5.1.2. Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 391 014 537.

#### 5.1.3. Date de constitution et durée

La Société est immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Paris depuis le 16 avril 1993. La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit jusqu'au 16 avril 2092, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

#### 5.1.4. Siège social, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 3/5 impasse Reille - 75014 Paris.

La Société est une société anonyme de droit français à Conseil d'administration, régie notamment par les dispositions du Livre II du Code de Commerce.

#### 5.1.5. Événements importants dans le développement des activités de la Société

<b>Avril 1993 - Avril 2003</b>	Création de NEOVACS, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie, par le Professeur Daniel Zagury, un des immunologistes français et experts du Sida les plus éminents  Recherche universitaire  Alliance avec Aventis Pasteur
<b>Juin 2003</b>	Levée de fonds auprès de Truffle Capital de 3,5 millions d'euros
<b>Octobre 2004</b>	Levée de fonds de 1,5 million d'euros auprès de Truffle Capital et obtention d'une subvention ANVAR de 1,2 million d'euros afin de financer le développement du programme anti-TNF
<b>Mai 2006</b>	Remise du prix Red Herring 100 Europe 2006 à NEOVACS, qui distingue les 100 premières entreprises technologiques privées de la région EMOA (Europe, Moyen-Orient et Afrique)
<b>Décembre 2006</b>	Publication sur le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans le prestigieux journal américain PNAS ( <i>the Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA</i> )  Levée de fonds de 1 million d'euros auprès de Truffle Capital
<b>Février 2007</b>	Publication d'un article sur le VEGF-Kinoïde dans le PNAS
<b>Juillet 2007</b>	Levée de fonds de 13 millions d'euros auprès d'un groupe international d'investisseurs spécialisés dans les sciences de la vie (Novartis Venture Fund, Truffle Capital et OTC Asset Management).

- Octobre 2008** Soutien financier de 6,4 millions d'euros d'OSEO dans le cadre d'un programme OSEO ISI pour un programme de développement concernant le TNF $\alpha$ . Ce projet baptisé « TRACKER » est un programme de recherche de lutte contre la polyarthrite rhumatoïde au travers du développement d'un kit de diagnostic des médicaments anti-TNF $\alpha$ , d'un vaccin thérapeutique et d'un kit de diagnostic de suivi du vaccin
- Autorisation pour une étude clinique avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde en Afrique du Sud
- Mars 2009** Publication d'un article dans PNAS sur l'intérêt de l'immunisation par un Kinoïde anti-IFN $\alpha$  contre le Lupus
- Sélection par Thomson Reuters du TNF $\alpha$ -Kinoïde comme le produit le plus prometteur entré en Phase II en 2008
- Octobre 2009** Présentation des résultats du VEGF-Kinoïde sur un modèle de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) au congrès annuel de la Société Européenne de Recherche sur la Vision et l'Œil (EVER) : Résultats encourageants concernant un VEGF-Kinoïde dans le traitement d'une néovascularisation choroïdienne expérimentale (ensemble des vaisseaux nouvellement créés se situant sur la choroïde, l'une des couches de la paroi globulaire).
- Publication de résultats présentés au congrès ACR (*American College of Rheumatology*) 2009 aux Etats-Unis confirmant les promesses de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde comme approche thérapeutique pour le Lupus : Une immunisation active par l'IFN $\alpha$ -Kinoïde induit des anticorps polyclonaux qui neutralisent l'IFN $\alpha$  de patients souffrant de Lupus Erythémateux Disséminé.
- Levée de fonds de 3,2 millions d'euros auprès des investisseurs historiques de NEOVACS (Truffle Capital, OTC Asset Management et Novartis Venture Fund).
- Novembre 2009** Présentation des premiers résultats cliniques avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde au congrès GASTRO 2009 à Londres, donnant les résultats préliminaires de l'essai clinique de Phase I/II en cours testant l'immunothérapie active par administration du TNF $\alpha$ -Kinoïde de NEOVACS sur des patients souffrant de la maladie de Crohn. L'immunisation thérapeutique par le TNF $\alpha$ -Kinoïde dirigée contre le TNF $\alpha$  chez des patients souffrant de la maladie de Crohn est bien tolérée et induit des anticorps anti-TNF $\alpha$ .
- Décembre 2009** Lancement d'une étude clinique de Phase IIa testant l'immunothérapie par le TNF $\alpha$ -Kinoïde sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Cette annonce suit l'obtention de l'autorisation d'essai clinique accordée par l'AFSAPS et l'avis favorable du CCPRB<sup>5</sup>.
- Janvier 2010** Le TNF $\alpha$ -Kinoïde de NEOVACS a fait l'objet d'une publication récente dans « *Arthritis Research & Therapy* » montrant que dans le cadre de travaux de recherche le TNF $\alpha$ -Kinoïde avait une efficacité thérapeutique prolongée mais réversible pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Mars 2010** NEOVACS annonce le recrutement de son premier patient dans le cadre de son essai clinique de Phase IIa avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Avril 2010** NEOVACS annonce le lancement d'une étude de Phase I/II de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde sur des patients souffrant de Lupus
- Introduction en bourse de NEOVACS sur le marché NYSE-Alternext Paris à l'occasion d'une augmentation de capital de 10 millions d'euros.

---

<sup>5</sup> Le CCPRB (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) est un comité chargé de donner un avis, favorable ou défavorable, avant la mise en œuvre de tout projet de recherche biomédicale chez l'homme. Dans les textes, cet avis, seulement consultatif, pouvait être ou non suivi par le Ministre de la Santé. En pratique, les contrats d'assurance pris pour couvrir les risques de la recherche (obligation légale) incluant le plus souvent une clause de nullité en cas d'avis défavorable du CCPRB, sauf exception, seules les études ayant reçu un avis favorable ont réellement eu lieu. On parle maintenant de CPP (Comité de Protection des Personnes)

- Mai 2010** Présentation par NEOVACS d'un poster communiquant les derniers résultats cliniques prometteurs obtenus avec son immunothérapie par administration de TNF $\alpha$ -Kinoïde sur des patients souffrant de la maladie de Crohn à l'occasion du congrès *Digestive Disease Week* (DDW) à la Nouvelle-Orléans.
- NEOVACS annonce la conclusion du recrutement des patients dans son étude de Phase I/II avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde pour le traitement de la maladie de Crohn et du recrutement du premier patient dans son étude de Phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans le traitement du Lupus.
- Juillet 2010** NEOVACS annonce la conclusion du recrutement et de l'injection des patients recevant la première dose testée dans le cadre des études de Phase I/II du Lupus par l'IFN $\alpha$ -Kinoïde et de Phase IIa de la polyarthrite rhumatoïde par le TNF $\alpha$ -Kinoïde ainsi que l'accord pour le passage à la dose d'injection supérieure pour ces deux études.
- Septembre 2010** NEOVACS annonce le versement d'une aide d'OSEO d'un montant de 963 Keuros dans le cadre du projet de recherche OSEO-ISI «TRACKER» pour l'indication de la polyarthrite rhumatoïde.
- Octobre 2010** NEOVACS annonce que son candidat-médicament TNF $\alpha$ -Kinoïde a été reconnu comme étant l'un des candidats-médicaments les plus prometteurs dans l'axe thérapeutique des maladies inflammatoires et auto-immunes par le groupe international d'informations médicales Windhover.
- Novembre 2010** NEOVACS obtient l'autorisation de tester une 4<sup>ème</sup> dose d'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans le cadre de son étude de Phase I/II pour le Lupus.
- Décembre 2010** NEOVACS présente les conclusions positives et encourageantes de son étude de Phase I/II du TNF $\alpha$ -Kinoïde dans l'indication de la maladie de Crohn avec un bon profil d'innocuité du candidat médicament TNF $\alpha$ -Kinoïde chez tous les patients traités, une réponse immunitaire qui répond aux attentes et l'obtention d'un taux de réponse clinique élevé avec une rémission clinique (absence de symptômes) chez presque la moitié des patients.
- Janvier 2011** NEOVACS annonce le lancement d'une étude de Phase II avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie de Crohn.
- Février 2011** NEOVACS annonce la fin de l'étude de Phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie du Lupus.
- NEOVACS présente les résultats de son étude de Phase I/II du TNF $\alpha$ -Kinoïde dans l'indication de la maladie de Crohn dans le cadre du Congrès Européen ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*).
- Mars 2011** La revue internationale « *Annals of Rheumatic diseases* » publie l'article de recherche rédigé par l'équipe scientifique de NEOVACS dont les conclusions suggèrent que l'immunisation avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique d'avenir pour le traitement des patients souffrant de Lupus.
- Avril 2011** NEOVACS réalise une augmentation de capital de 2,25 millions d'euros dans le cadre d'une augmentation de capital réalisée auprès de Debioinnovation, filiale du groupe suisse Debiopharm, et auprès des fonds gérés par Truffle Capital et OTC Asset Management.
- Mai 2011** NEOVACS présente au congrès américain « *Digestive Disease Week* » à Chicago les résultats de l'étude de Phase I/II réalisée avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie de Crohn.
- NEOVACS annonce la nomination de trois nouveaux administrateurs indépendants : Edmond Alphanéry, président de CNP Assurances et ancien ministre de l'Economie, Arlene Morris, ancien CEO d'Affymax Inc. et de Patrick Valroff, ancien directeur général de Crédit Agricole CIB.



- Juin 2011** NEOVACS réalise une augmentation de capital de 8,0 millions d'euros dans le cadre d'une opération par placement privé.
- NEOVACS annonce le versement d'une aide d'OSEO d'un montant de 1,448 million euros dans le cadre du projet de recherche OSEO-ISI « TRACKER » pour l'indication de la polyarthrite rhumatoïde suite au succès de la seconde étape clé de ce projet. (1.084.035 euros d'avances remboursables et 363.898 euros de subventions).
- Un poster de NEOVACS est sélectionné par le Comité Scientifique du 10<sup>ème</sup> congrès international de l'inflammation comme étant le meilleur dans la section « Chemokines et Cytokines ».
- Juillet 2011** NEOVACS présente les résultats additionnels du dernier groupe de patients dans le cadre de l'étude de Phase I/II dans le traitement du Lupus. Ces résultats confirment les bons résultats constatés sur les trois premiers groupes de patients et permettent d'établir notamment que l'IFN $\alpha$ -Kinoïde est bien toléré.
- Août 2011** NEOVACS annonce la fin du recrutement des patients pour l'étude de Phase II dans la polyarthrite rhumatoïde avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde.
- Octobre 2011** NEOVACS publie les premiers résultats de son étude clinique de Phase IIa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde avec une confirmation du très bon profil d'innocuité du TNF $\alpha$ -Kinoïde et de sa capacité à induire une réponse immunitaire notamment chez des patients ne répondant plus à au moins un traitement anti-TNF $\alpha$  ainsi que des premières données d'efficacité très prometteuses.
- Novembre 2011** NEOVACS annonce les résultats définitifs lors du congrès de l'*American College of Rheumatology* de son étude de Phase I/II pour le traitement du lupus avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. Ces résultats très encourageants montrent une excellente tolérance, une forte immunogénéicité et activité significative du Kinoïde sur des marqueurs biologiques du lupus.
- Décembre 2011** NEOVACS annonce la fin du recrutement des patients pour l'étude internationale de Phase II dans la maladie de Crohn avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde.
- Janvier 2012** NEOVACS annonce l'atteinte des objectifs de l'étude de Phase IIa dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde.

## 5.2. INVESTISSEMENTS

### 5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices

La Société sous-traite à des partenaires externes l'ensemble des activités nécessitant des investissements corporels importants. Compte tenu de l'organisation choisie par la Société, les actifs corporels sont donc faibles en valeur. Les activités sous-traitées sont principalement :

- les activités de développement (études cliniques) ;
- la production de ses principes actifs et produits.

NEOVACS travaille avec des fournisseurs de services mondialement connus. Pour le TNF $\alpha$ -Kinoïde, la Société travaille avec les sociétés COBRA BIOLOGICS et RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE ; en ce qui concerne l'IFN $\alpha$ -Kinoïde, NEOVACS collabore avec EUROGENTEC. Les partenaires publics incluent l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), le CEA et l'Institut Polytechnique La Salle Beauvais. Les études précliniques ont été conduites par le Centre de Recherches Biologiques (CERB) et le Centre International de Toxicologie (CIT) tous deux certifiés GLP\*. Le travail clinique est actuellement conduit par GENEXION et ASSIGN GROUP.

Sur les trois dernières années, les investissements ont essentiellement concerné l'acquisition de petits équipements de laboratoire et de matériel de bureau :

En euros	Exercice 2011	Exercice 2010	Exercice 2009
<b>Investissements incorporels</b>	<b>15 504</b>	<b>18 629</b>	<b>1 148</b>
<b>Investissements corporels</b>	<b>140 240</b>	<b>127 325</b>	<b>27 672</b>
<i>Dont installations techniques, matériel et outillages industriels</i>	<i>114 880</i>	<i>96 907</i>	<i>15 533</i>
<i>Dont installations générales, agencements et aménagements divers</i>	<i>7 543</i>	<i>16 758</i>	<i>2 719</i>
<i>Dont matériel de bureau et informatique, mobilier</i>	<i>17 817</i>	<i>13 660</i>	<i>9 420</i>
<b>Investissements financiers</b>	<b>295 817</b>	<b>238 849</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>451 561</b>	<b>384 804</b>	<b>28 820</b>

### 5.2.2. Principaux investissements en cours et mode de financement

Les investissements depuis le 31 décembre 2011 concernent principalement la poursuite des programmes actuellement en cours de développement par la Société. Ces investissements sont financés sur fonds propres.

Il n'est pas à ce jour prévu d'investissement significatif donnant lieu à des immobilisations importantes.

### 5.2.3. Principaux investissements à venir

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le conseil d'administration de la Société n'a approuvé aucun investissement corporel ou incorporel significatif, hormis la poursuite des programmes de recherche de la Société. Les dépenses engagées à ce jour pour lesquelles la Société a reçu une facture pour les programmes de recherche sur 2012-2013 s'élèvent à 2,4 millions d'euros dont le financement sera assuré sur la trésorerie disponible de la Société. Le montant estimé de la poursuite des programmes de recherche de la Société est de l'ordre de 25 millions d'euros pour mener à bien les études cliniques sur le TNF $\alpha$ -Kinoïde (traitement de la maladie de Crohn – Phase IIa/b ou Phase IIb/III et de la polyarthrite rhumatoïde – Phase IIb/III) et sur l'IFN $\alpha$ -Kinoïde (traitement du lupus – Phase IIb) (se référer au paragraphe 10.5 « Sources de financement attendues ») et devrait être financé sur fonds propres en dehors de tout partenariat. En effet, un partenariat sur un produit permettrait de transférer au partenaire les charges liées au produit et de générer des revenus par le biais de versements à la signature (upfront) et lors d'atteinte d'étapes prédéfinies (milestones) puis de royalties proportionnelles aux ventes du produit.

## 6. APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE

### 6.1. PRESENTATION GENERALE DE NEOVACS

#### 6.1.1. NEOVACS : un acteur majeur dans le domaine des maladies auto-immunes

NEOVACS, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), est une société de biotechnologie qui ambitionne de devenir un acteur majeur dans le traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses.

La Société est leader dans le domaine de l'immunothérapie active contre les cytokines<sup>6</sup> humaines grâce à une nouvelle approche avec des produits appelés Kinoïdes<sup>7</sup>. Les Kinoïdes sont des hétérocomplexes (ensemble de molécules complexes hétérogènes) dans lesquels la cytokine ciblée est couplée chimiquement à une protéine porteuse étrangère, la KLH (« *Keyhole Limpet Hemocyanin* »), dont l'administration au patient déclenche l'apparition d'anticorps dirigés contre la cytokine visée. Ces anticorps neutralisent la cytokine responsable de la maladie (par exemple, le TNF $\alpha$  dans la maladie de Crohn et la Polyarthrite rhumatoïde ou l'IFN $\alpha$  dans le Lupus).

La stratégie Kinoïde peut être appliquée à de nombreuses cytokines. NEOVACS a choisi de limiter le risque en choisissant des cibles validées, c'est-à-dire dont la neutralisation par des anticorps monoclonaux apporte un bénéfice clinique :

- le TNF $\alpha$ -Kinoïde (TNF = « *Tumor Necrosis Factor* ») ;
- l'IFN $\alpha$ -Kinoïde (IFN = « *Interferon* ») ;
- le VEGF-K (VEGF = « *Vascular Endothelial Growth Factor* »).

C'est clairement le cas pour le TNF $\alpha$  et le VEGF qui ont également donné le jour à des anticorps monoclonaux (ou assimilés) dont les ventes représentent plusieurs milliards de dollars. En ce qui concerne l'IFN $\alpha$ , son rôle dans la physiopathologie du Lupus fait l'objet d'une abondante littérature scientifique.

Les 3 produits ci-dessus sont destinés au traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires ou cancéreuses. Les indications ciblées couvrent un marché potentiel large incluant la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le psoriasis, le lupus, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et différents types de cancer.

---

<sup>6</sup> Cytokine : protéine assurant la communication intercellulaire et orchestrant les réponses immunitaires, inflammatoires ainsi que l'hématopoïèse présente dans tout le corps

<sup>7</sup> Appellation déposée par NEOVACS

Le tableau suivant résume les caractéristiques majeures des 3 produits de NEOVACS :

Produit	Indications	Statut	Publications/Présentations	Prochaines étapes	Marché
TNF $\alpha$ -Kinoïde	Maladie de Crohn  Polyarthrite Rhumatoïde  Psoriasis	Phase IIa en cours  Phase IIa terminée (Projet TRACKER)	Présentation à ECCO (Dublin) et DDW (Chicago) 2011  PNAS 2006 ( <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA</i> ) <i>Arthritis Research and Therapy</i> , 2009	Résultat de la Phase IIa permettant d'initier une Phase IIb/III en H1 2013 ou imposant de rajouter une soixantaine de patients pour prolonger la phase IIa/b  Démarrage de la Phase IIb/III en H1 2013	Marché total des biologiques anti-TNF supérieur à 20 Mds USD en 2010
IFN $\alpha$ -Kinoïde	Lupus Erythémateux Disséminé  Maladie de Sjögren	Protocole de Phase IIb/III en cours d'élaboration	Présentation à ACR (Chicago) en 2011	Initiation de Phase IIb en H1 2013	5 Mds USD (estimation NEOVACS)
VEGF-Kinoïde	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) Cancer	Préclinique	PNAS 2007 Présentation à EVER 2009 ( <i>European Association for Vision and Eye Research</i> )		Ventes de Lucentis® en 2010 : 2,9 Mds USD, d'Avastin® d'environ 7 Mds USD

Le TNF $\alpha$ -Kinoïde a été sélectionné par Thomson Reuters (groupe mondial d'information professionnelle détenant notamment l'agence Reuters) comme le médicament le plus prometteur entré en Phase II en 2008.

NEOVACS a maintenant fait la première « preuve du concept » chez l'homme avec les étapes cliniques et réglementaires réussies de son composé le plus avancé, TNF $\alpha$ -Kinoïde, développé contre la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Il génère une réponse immunitaire efficace, puissante et transitoire, accompagnée de résultats cliniques préliminaires encourageants dans les deux indications. Une étude destinée à démontrer l'efficacité clinique a actuellement lieu chez des patients souffrant de la maladie de Crohn et devenus résistants aux traitements biologiques anti-TNF $\alpha$ . Les résultats intermédiaires sont attendus au cours du deuxième trimestre 2012.

Le marché potentiel pour le produit principal, TNF $\alpha$ -Kinoïde, est significatif. Les maladies inflammatoires médicamenteuses par un excès de TNF $\alpha$  affectent les os et les articulations (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique), le tractus digestif (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) et la peau (psoriasis). Sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus importants (Etats-Unis, Japon, Angleterre, Allemagne, France, Italie et Espagne), il y a 9,3 millions de personnes avec une maladie inflammatoire des os et des articulations, 2,1 millions avec une maladie inflammatoire du tractus digestif et 16,5 millions atteintes de psoriasis<sup>8</sup>. Une majorité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde interrogés indiquent toujours souffrir, avoir un handicap et une maladie en progression. Cela montre clairement un besoin non couvert dans cette classe de maladie<sup>9</sup>. Le TNF $\alpha$ -Kinoïde sera également développé dans d'autres segments tel le psoriasis par exemple pour pouvoir prétendre par la suite à

<sup>8</sup> Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

<sup>9</sup> Source : RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insight, Strategies and Expectations) Survey, Juin 2009

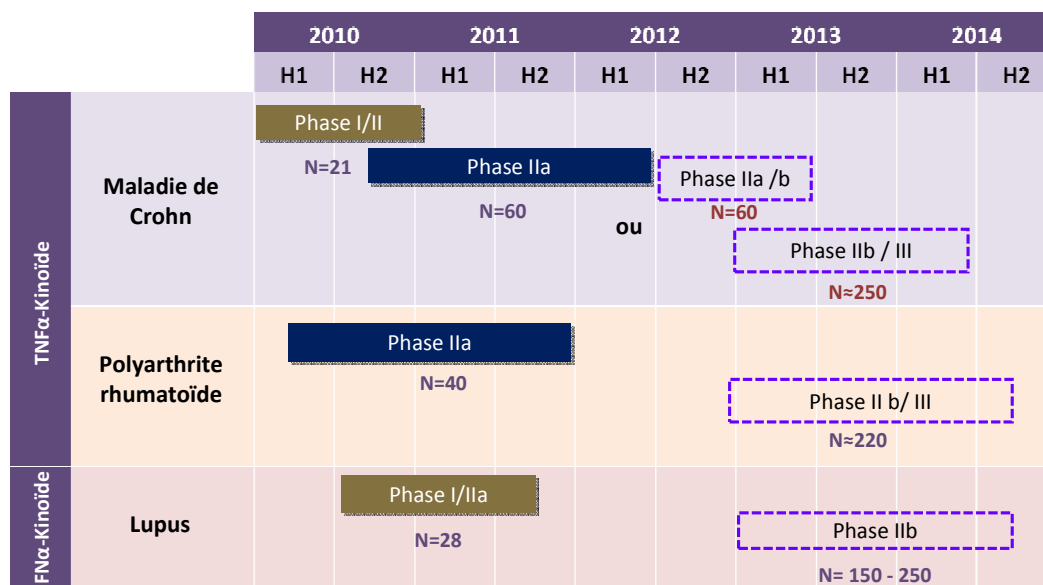
L'ensemble des indications thérapeutiques des anti-TNF $\alpha$  biologiques cités auparavant. En 2010, le chiffre d'affaires cumulé des produits anti-TNF $\alpha$  dépassait les 20 milliards de dollars.

Le second candidat médicament est un Kinoïde visant l'IFN $\alpha$  avec pour indication majeure, le lupus. Le lupus affecterait jusqu'à 3 millions de personnes sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus grands. Les options thérapeutiques actuelles sont insatisfaisantes et aucun nouveau traitement n'avait été approuvé depuis plus de 50 ans jusqu'à mars 2010 avec la mise sur le marché du belimumab par Human Genome Science et Glaxo-Smithkline Beecham. L'estimation actuelle de marché pour des médicaments (des génériques à bas prix) approuvés pour le lupus est un modeste 330 millions de dollars sur les 7 marchés les plus importants. Cependant, NEOVACS estime que le besoin médical est substantiel et avec lui, sans aucun doute, un potentiel commercial supérieur. D'après les hypothèses de NEOVACS, si l'utilisation du médicament était limitée à ceux qui ont la maladie la plus sérieuse et la plus active, une population d'environ 500 000 personnes, sur les 7 marchés pharmaceutiques principaux recevant une thérapeutique biologique avec un coût annuel de 10 000 dollars par patient (au prix de vente le plus bas pour une nouvelle molécule biologique), pourrait générer un marché de 5 milliards de dollars par an. (Pour comparaison, le prix du traitement annuel avec Benlysta est de 35 000 dollars)

Le troisième candidat médicament est un Kinoïde visant le VEGF. NEOVACS a testé le VEGF-Kinoïde sur des modèles animaux de cancer<sup>10</sup> et de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). La prévalence de la DMLA aux Etats-Unis uniquement est de 15 millions de patients. Selon le *National Eye Institute*, plus d'1 million de personnes aux Etats-Unis seront diagnostiqués avec une DMLA en 2009 et on s'attend à ce que l'incidence annuelle croisse avec le vieillissement de la population. Les ventes de Lucentis®, fragment d'anticorps anti-VEGF monoclonal utilisé pour le traitement de la DMLA ont été de 1,9 milliards de dollars en 2010.

Les indications de cancer pour lesquelles Avastin®, anticorps monoclonal ciblant le VEGF, est actuellement approuvé sont le cancer colorectal, le cancer du sein (sauf aux Etats-Unis), le carcinome cellulaire non à petite cellules (NSCLC), le gliome et le carcinome rénal. Ces indications de cancer ont des taux d'incidence élevés sur les 7 marchés principaux : l'incidence du cancer colorectal est de 559 000, celle du cancer du sein de 448 000, celle du NSCLC de 441 000 et celle du carcinome rénal de 5 000 aux USA et de 200 000 à travers le monde (*Business Insights, Cowen & Company*). Les ventes d'AVASTIN®, anticorps monoclonal anti-VEGF ont frôlé les 7 milliards de dollars en 2010 et sont en croissance rapide.

Le plan de développement prévisionnel de NEOVACS pour le TNF $\alpha$ -Kinoïde et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde est le suivant :



Source : NEOVACS - Le plan de développement prévisionnel du TNF $\alpha$ -Kinoïde et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde, hors partenariat

<sup>10</sup> Source : Haghiri F.R. et al., PNAS, 2007, 104 (8),2837-2842

Comparativement au plan de développement prévu lors de l'admission des actions de la Société sur le marché NYSE-Euronext en avril 2010, NEOVACS a connu les décalages suivants :

- Dans son programme d'essais cliniques pour le traitement de la maladie de Crohn avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde :
  - les études de Phase I/II et de Phase IIa qui devaient respectivement se clôturer au premier semestre 2010 et deuxième semestre 2011 se sont clôturées au premier semestre 2011 et au premier semestre 2012. Ces décalages sont dus à un recrutement plus long que prévu initialement des patients atteints de la maladie de Crohn. En outre, l'étude de Phase IIa a intégré le nombre maximum de patients prévus, soit 60 patients, sur les 24 à 60 patients initialement prévus rallongeant les délais. L'étude a enfin été adaptée afin de pouvoir prévoir, le cas échéant, de porter le nombre de patients traités de 60 à 120 dans le cadre d'une étude de Phase IIa/b. Les résultats de l'étude de Phase IIa sur les 60 premiers patients seront publiés au cours du deuxième trimestre 2012 et la décision éventuelle d'étendre l'étude à 120 patients sera alors prise.
- Dans son programme d'essais cliniques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde :
  - l'étude de Phase IIa qui, selon le plan de développement à l'introduction de bourse de NEOVACS, devait se terminer au cours du premier semestre 2011, s'est finalement prolongée jusqu'en juillet 2011 avec l'annonce de la fin du recrutement des patients, les résultats préliminaires et définitifs de cette étude ont été publiés respectivement en octobre 2011 et janvier 2012. Ce décalage par rapport au calendrier initial est dû à un recrutement plus long que prévu des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne répondant plus à au moins un traitement anti-TNF $\alpha$  ;
  - suite à l'atteinte des objectifs de l'étude de Phase IIa, la Société adapte actuellement le design de sa nouvelle étude de Phase IIb/III en fonction des données cliniques qu'elle a collecté lors de la Phase IIa. Depuis janvier 2012, la Société travaille sur un nouveau protocole et la mise en place d'un comité scientifique pour l'étude de Phase IIb/III, ces éléments ainsi que l'autorisation de mise en œuvre de ce nouveau programme clinique, nécessitent du temps et conduisent à un nouveau décalage de l'étude qui va être initiée dès le début de l'année 2013.
- Dans son programme d'essais cliniques pour le traitement du lupus avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde :
  - la fin de l'étude de Phase I/II annoncée en février 2012 est en ligne avec le calendrier présenté lors de l'introduction en bourse, cependant, l'étude de phase IIb qui devait être initiée en 2011 a été décalée en raison d'un potentiel problème dû au conditionnement d'un lot clinique de Kinoïde. En effet, la mise en place de cette étude dépendra de la disponibilité de Kinoïde fabriqué selon les normes cGMP, or, l'analyse d'un lot d'IFN $\alpha$ -Kinoïde produit en 2010 prévu pour être utilisé dans cette étude a révélé un potentiel problème de conditionnement. Les travaux sont en cours pour déterminer si ce lot peut être administré à l'homme ou non. La fabrication d'un nouveau lot est déjà programmée pour pallier à l'éventualité de la non-utilisation du lot précédemment cité. Pour des raisons de sécurité, la Société planifie un démarrage de l'étude au premier trimestre 2013, dans le cas où le lot clinique n'aurait pas subi d'altération et pourrait être injecté sur l'homme, la Société pourrait démarrer son étude clinique à la fin du troisième trimestre 2012. La Société travaille sur le protocole d'étude clinique avec des experts internationaux du domaine depuis novembre 2011.

La Société anticipe dorénavant des autorisations de mise sur le marché de ses candidats-médicaments en Europe entre 2015 et 2016 et aux Etats-Unis en 2017.

### **6.1.2. Approche de la technologie NEOVACS : l'immunisation active anti-cytokine**

Les cytokines sont des protéines qui assurent la communication intercellulaire et qui orchestrent les réponses immunitaires, inflammatoires ainsi que l'hématopoïèse<sup>11</sup>. Ce sont les acteurs-clés de la régulation du système immunitaire.

Dans certains cas, les cytokines peuvent être fabriquées en excès, ce qui entraîne alors l'apparition et/ou le développement de pathologies auto-immunes, inflammatoires ou cancéreuses. Le rôle de certaines cytokines surexprimées, telles que le TNF $\alpha$  dans la pathogénèse de certaines maladies inflammatoires dont la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis, a bien été démontré et ceci a été renforcé par la grande efficacité clinique de molécules très spécifiques qui neutralisent le TNF $\alpha$ .

Jusqu'à ces dernières années, l'approche thérapeutique des maladies auto-immunes et inflammatoires consistait principalement à diminuer, voire supprimer, de façon non-spécifique l'activité inflammatoire du système immunitaire, par le biais d'agents appelés immuno-modulateurs ou immunosuppresseurs. On retrouve dans cette vaste famille les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les corticostéroïdes et des agents couramment utilisés dans la lutte contre le cancer comme le methotrexate et le cyclophosphamide. Outre une activité thérapeutique décevante quant à leur impact sur l'évolution de la maladie, ces produits se caractérisent par des effets secondaires plus ou moins importants à long terme qui limitent beaucoup leur utilisation.

Récemment sont apparus des agents biologiques très spécifiques qui neutralisent ou bloquent l'activité des cytokines, représentés principalement par les anticorps monoclonaux (« mAbs »). Ces produits ont démontré une activité thérapeutique très efficace qui a assuré leur succès commercial. Malheureusement a émergé assez rapidement un phénomène délétère très contraignant avec l'apparition d'anticorps neutralisant ces médicaments. Ces anticorps entraînent une perte d'activité des mAbs ainsi que le risque d'effets secondaires graves lors de leur administration. Dans le cas des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , la littérature scientifique indique que ce phénomène de résistance peut toucher jusqu'à 60% des patients (NEJM, 2003). Les molécules les plus récentes (adalimumab par exemple) sont également affectées par ce phénomène. Pour éviter ou diminuer ces échecs thérapeutiques, l'administration conjointe de methotrexate est souvent préconisée, ce qui entraîne des conséquences néfastes pour la tolérance du traitement. L'escalade de doses ou le raccourcissement des délais entre les injections sont également fréquemment pratiqués avant d'en venir au changement de médicament.

Par opposition à l'administration d'anticorps monoclonaux qui correspond de facto à une immunisation passive, NEOVACS développe une approche radicalement différente puisqu'elle consiste à immuniser activement le patient contre la cytokine visée de façon à entraîner la synthèse par l'organisme du patient lui-même d'anticorps polyclonaux dirigés sélectivement contre la cytokine surexprimée. Ainsi, le phénomène de résistance, lié à l'origine exogène des anticorps monoclonaux, serait évité, la réponse serait plus physiologique et les anticorps polyclonaux ne neutraliseraient que la cytokine excédentaire, donc pathogène, et n'en bloqueraient pas les fonctions physiologiques, diminuant d'autant les effets secondaires observés avec les anticorps monoclonaux. De même, la durée d'action, bien que transitoire, serait beaucoup plus longue (environ 3 à 4 mois contre 2 à 8 semaines pour les anticorps monoclonaux), permettant un schéma de traitement très allégé ce qui en améliorerait l'observance. Les coûts de fabrication des traitements seraient nettement moindres puisque les quantités injectées sont de l'ordre du milligramme par an versus plus d'un gramme par an pour les anticorps monoclonaux. Or, le coût de traitement se révèle être un obstacle majeur à une plus large utilisation de ces traitements et donc à meilleure pénétration du marché.

### **6.1.3. Les avantages attendus des produits de NEOVACS**

Les thérapeutiques Kinoïdes de NEOVACS sont des produits nouveaux et différenciés qui adressent un besoin significatif non couvert dans chacune des indications ciblées. NEOVACS est l'unique société dans le monde, à sa connaissance, poursuivant des approches d'immunothérapie active comme indication primaire de ses produits. Les avantages en sont :

---

<sup>11</sup> L'hématopoïèse : Processus physiologique permettant la création et le renouvellement des cellules sanguines

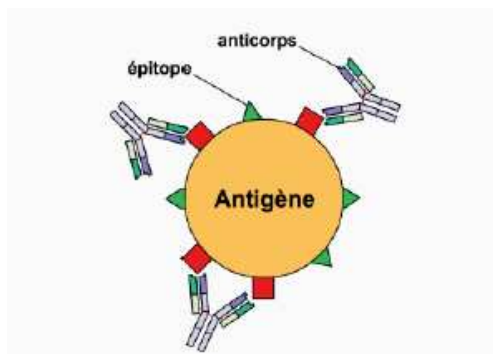
➤ **Une tolérance supérieure à l'immunothérapie passive**

Les Kinoïdes de NEOVACS déclenchent la production d'anticorps polyclonaux qui ont une avidité beaucoup plus faible pour leur cible que l'affinité des cytokines endogènes pour ses récepteurs ou que l'affinité des immunothérapies passives injectées au patient pour les cytokines. Ainsi, ils ne neutralisent que les cytokines surexprimées, préservant potentiellement la fonction physiologique naturelle des cytokines. C'est un avantage important par rapport aux immunothérapies passives dont certains effets indésirables peuvent être expliqués en partie par le fait que l'immunothérapie passive par anticorps monoclonal neutralise à la fois la surexpression et l'activité physiologique bénéfique des cytokines.

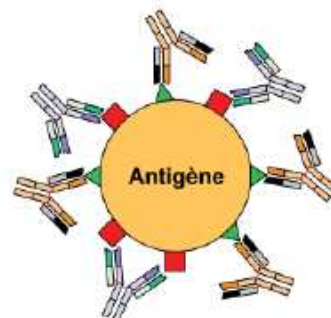
➤ **Une efficacité supérieure et plus durable, par l'obtention d'une réponse polyclonale neutralisante qui est totalement humaine, empêchant ainsi l'apparition de résistance concomitamment à l'atteinte d'un effet thérapeutique puissant.**

L'approche Kinoïde exploite le propre système immunitaire du patient pour produire des anticorps totalement humains qui ne généreront pas de réponse anticorps aux anticorps prévenant ainsi une résistance au médicament. Par comparaison, les immunothérapies passives comptent sur l'imitation (imparfaite) d'un composant naturel du système immunitaire qui se termine fréquemment par la production d'anticorps anti-médicaments. Une proportion significative de patients soit ne répondent pas soit échappent progressivement au traitement, suite à la production d'anticorps anti-médicaments ou souffrent d'effets secondaires importants de type réaction sérique et/ou allergique.

De plus, les Kinoïdes induisent des anticorps polyclonaux qui ciblent plusieurs épitopes (partie de la molécule d'un antigène qui a la propriété de se combiner avec l'anticorps spécifique correspondant), et ainsi l'efficacité du produit n'est pas liée à un épitope unique. Les Kinoïdes montrent une efficacité largement prouvée contre tous les différents sous-types d'une cytokine. Par comparaison, l'immunothérapie passive est basée sur des anticorps qui ciblent un épitope unique et peuvent ainsi ne pas reconnaître tous les sous-types d'une cytokine donnée, ou toutes ses mutations induites par la pression du traitement. L'approche Kinoïde permettrait aux malades de mieux supporter un traitement long qui serait plus efficace.



Anticorps monoclonaux,  
liaison à un épitope spécifique



Anticorps polyclonaux,  
liaison à des épitopes différents  
(approche NEOVACS)

*Source : NEOVACS - Anticorps monoclonaux versus anticorps polyclonaux*

➤ **Une fréquence d'administration avantageuse.**

Les médicaments Kinoïdes peuvent être administrés par injections intramusculaires uniquement 3-4 fois par an. Par comparaison, les inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuellement disponibles sont administrés beaucoup plus fréquemment et très souvent une fois par mois ou même plus, alourdissant les contraintes pour le patient et ajoutant des coûts au traitement médical.

➤ **Des économies importantes**

Les coûts de fabrication et de purification des anticorps monoclonaux et autres médicaments anti-



cytokines sont élevés et les traitements nécessitent des doses élevées répétées. Comparativement, les Kinoïdes de NEOVACS peuvent être produits pour un coût moindre que les anticorps monoclonaux et les doses thérapeutiques sont mesurées en microgrammes plutôt qu'en milligramme par kilo. Ces éléments, combinés avec la moindre fréquence des injections représentent un avantage économique majeur.

#### 6.1.4. Résultats de sécurité et de tolérance à ce jour

La sécurité et l'efficacité de l'approche Kinoïde ont été largement démontrées par NEOVACS dans un grand nombre d'études chez l'animal (souris, lapins, singes) et chez l'homme. Une première génération de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde a été testée pendant plusieurs années chez plus de 200 patients, sans effet secondaire significatif. Le TNF $\alpha$ -Kinoïde a été testé chez plusieurs dizaines de patients souffrant de la maladie de Crohn ou de polyarthrite rhumatoïde et chez certains d'entre eux le suivi dépasse 3 ans. L'IFN $\alpha$ -Kinoïde a également été testé chez 21 patients souffrant de lupus sans que des effets secondaires sérieux ne soient relevés, à l'exception d'une poussée lupique, vraisemblablement déclenchée par l'arrêt abrupt de la corticothérapie par la patiente. De plus, deux des trois produits candidats de NEOVACS visent des cibles déjà largement validées cliniquement par l'utilisation de produits biologiques anti-TNF $\alpha$  et anti-VEGF, diminuant significativement le niveau de risque.

#### 6.1.5. Atouts de NEOVACS

NEOVACS possède les atouts majeurs suivants :

- une technologie unique permettant de créer des immunothérapies (Kinoïdes) qui vont concurrencer directement les anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines. Les anticorps monoclonaux constituent aujourd'hui le segment le plus dynamique de l'industrie pharmaceutique avec un chiffre d'affaires total supérieur à 30 milliards de dollars<sup>12</sup> en forte progression et malgré l'apparition fréquente de résistances. Les Kinoïdes ont le potentiel de les supplanter grâce à l'absence de résistance et des schémas de traitement simplifiés ;
- une position dominante de la propriété intellectuelle relative à l'immunisation active contre les cytokines et des brevets internationaux protégeant les produits du portefeuille jusqu'en 2023 au moins ;
- un portefeuille large et varié avec 3 produits en développement dont deux actuellement en clinique, avec des preuves de concept et un troisième au stade préclinique ;
- des résultats précliniques publiés dans des revues prestigieuses dont le plus récent est un article sur l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans PNAS en janvier 2009<sup>13</sup> et dans ADR en 2010<sup>14</sup> ;
- des résultats cliniques prometteurs. Le TNF $\alpha$ -Kinoïde a été sacré « Produit le plus prometteur entré en Phase II en 2008 » par Thomson Reuters. Les résultats des phases I/II du TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie de Crohn et de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans le lupus ont été sélectionnés pour être présentés dans les congrès internationaux les plus prestigieux.
- la validation du programme de développement pharmaceutique, préclinique et clinique par l'obtention de l'autorisation de mener plusieurs essais de Phase II de la part de plusieurs Autorités de Santé européennes et sud-américaines ;
- une plateforme technologique permettant d'élargir le portefeuille de produits en fonction de l'identification de cytokines-cibles validées cliniquement et commercialement ;

---

<sup>12</sup> Datamonitor

<sup>13</sup> PNAS 22 janvier 2009 Zagury

<sup>14</sup> ADR, 2011, Mathian A.

- une équipe managériale expérimentée avec des experts du développement pharmaceutique et clinique des vaccins.
- des investisseurs historiques reconnus dans l'industrie de la Biotechnologie : Truffle Capital, Novartis Venture Fund et OTC Asset Management, toujours présents au capital de la Société.

## 6.2. LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE D'IMMUNOTHERAPIE

### 6.2.1. Nouvelle approche de NEOVACS : Immunothérapie active sur cytokines

NEOVACS a développé une nouvelle approche pour traiter les troubles liés à la surexpression de cytokines, en ciblant les pathologies auto-immunes et inflammatoires et le cancer. L'approche de NEOVACS repose sur l'immunothérapie active, avec des Kinoïdes qui sont des composés immunogènes à base de cytokines inactivées qui déclenchent la production par le malade lui-même d'anticorps polyclonaux neutralisants contre les cytokines visées.

Ces Kinoïdes génèrent une réponse cellulaire B cytokine-spécifique rapide après administration, sans induire de réponse cellulaire T mémoire contre la cytokine. Ils apportent une solution aux problèmes-clés observés avec les thérapies biologiques actuelles (anticorps monoclonaux et autres biologiques) : apparition de résistance aux traitements chez une proportion importante de patients, lourdeur des traitements pour les patients avec des injections fréquentes, coûts importants des traitements et effets secondaires fréquents et potentiellement graves. Ils ont ainsi le potentiel pour être les premiers traitements d'une classe biologique de nouvelle génération.

Le système immunitaire est un ensemble d'organes et de cellules destinés à protéger l'organisme contre des agents biologiques étrangers (bactéries, virus et parasites, mais également certaines toxines et cellules cancéreuses).

A cet effet le système immunitaire humain utilise deux stratégies principales : la première est la production d'anticorps par des cellules spécialisées : les lymphocytes B (les anticorps sont des protéines qui se fixent spécifiquement sur les agents étrangers facilitant leur élimination de l'organisme ou bloquant leur action délétère). La deuxième est le fait de cellules également spécialisées et présentes notamment dans le sang, les ganglions et la rate, les lymphocytes T qui détruisent directement les agents étrangers par simple contact.

Le système immunitaire garde ce contact en mémoire et pourra, en cas de nouveau contact avec cet agent étranger, répondre beaucoup plus vite et plus efficacement.

Au cours d'une maladie auto-immune, le système immunitaire commet des erreurs et détruit certains des tissus de son organisme les « voyant » comme étranger.

### 6.2.2. Le blocage des cytokines médiées par les anticorps est une approche thérapeutique bien établie et efficace

Il est bien démontré que la surexpression des cytokines est la cause de nombreuses maladies dont les désordres auto-immuns.

Les produits qui bloquent spécifiquement l'activité d'une cytokine cible ont montré une efficacité clinique remarquable dans de telles pathologies ces dernières années. En particulier, les produits biologiques ciblant le blocage du TNF $\alpha$  ont permis d'avoir un impact majeur dans le traitement des désordres chroniques auto-immuns et inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis. Les produits ciblant le VEGF ont également été approuvés pour certains cancers et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et de nombreux autres produits biologiques ciblant les cytokines, incluant les Interleukines (groupes de cytokines) de type IL-6, IL-12 et IL-23, ont récemment obtenu une

autorisation de mise sur le marché. Le blocage des cytokines par les anticorps est ainsi bien établi comme étant une approche thérapeutique efficace.

Les produits biologiques contre les cytokines reposent tous sur l'utilisation de protéines exogènes, produites par des cultures de cellules non-humaines (généralement CHO (« *Chinese Ovary Cell* »)). Ce sont habituellement des anticorps monoclonaux, qui neutralisent la cytokine-cible et en bloquent l'activité pathologique et physiologique. En sus des bénéfices thérapeutiques que de telles approches apportent, elles sont également associées à des effets secondaires et/ou inconvénients importants qui peuvent être résumés comme suit :

1 – Une proportion significative de patients soit ne répondent pas soit échappent progressivement au traitement. L'échec thérapeutique est également associé à des effets indésirables, notamment des réactions aux perfusions. La majorité des anticorps utilisés en pratique clinique sont produits par des cultures de cellules animales, et même dans le cas d'anticorps dits humanisés, ils restent immunogéniques. Des injections répétées de ces produits induisent l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre eux et qui soit réduisent l'efficacité thérapeutique de l'anticorps monoclonal, soit peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité dangereuses. Bendtzen a ainsi trouvé des anticorps anti-infliximab chez 30 à 44% des patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde<sup>15</sup>. De même, dans une étude de Bartels et Coll. 17% des patients ayant reçu le « adalimumab » ont des anticorps anti-adalimumab détectables après seulement 6 mois de traitement<sup>16</sup> et le bénéfice thérapeutique est moindre chez ces patients.

2 – Le blocage complet d'une cytokine donnée dû à l'utilisation de doses massives d'agents bloquants fait émerger des effets indésirables liés au blocage de l'activité physiologique des cytokines visées tels que la susceptibilité aux infections sensiblement augmentée (TNF $\alpha$ ), une cicatrisation retardée et une augmentation du risque de perforation de l'intestin (VEGF). Les notices des 5 inhibiteurs biologiques du TNF $\alpha$  incluent déjà des alertes sur le risque de lymphomes et/ou autres cancers et la FDA (Food and Drug Administration) a récemment informé les fabricants d'inhibiteurs de TNF $\alpha$  qu'ils doivent mettre à jour les alertes encadrées des produits pour inclure un avertissement de risque d'augmentation de lymphomes et autres cancers chez les enfants et adolescents.

3 – Typiquement ces médicaments sont très chers car très coûteux à produire. La plupart des produits mAbs et mAb-like doivent être fabriqués sur des cultures de cellules de mammifères. Il s'agit d'un procédé long et à bas rendement nécessitant des étapes de purification longues et difficiles. De plus, la posologie est souvent de mg/kg de poids du corps du patient et les posologies thérapeutiques nécessitent des injections fréquentes (bihebdomadaire, bimensuelles, mensuelles). Par conséquent, le coût d'un médicament pour un patient sur une année en prix de vente moyen peut excéder 20 000 dollars.

4 – En plus du coût du médicament, l'administration et le suivi de cette classe thérapeutique peut être une charge à la fois pour le patient et pour les systèmes de santé, avec une implication gênante à la fois en termes de contraintes et de coût pour le système de santé. Compte tenu de ces éléments, les données épidémiologiques (*Commercial Insight: Disease Modification in Rheumatoid Arthritis, January 2009*) suggèrent que moins de la moitié de tous les patients avec une PR sévère et moins de un patient sur cinq avec une polyarthrite rhumatoïde modérée, reçoivent actuellement un traitement biologique, malgré les preuves grandissantes de bénéfices d'une utilisation précoce de cette classe thérapeutique. L'Europe a certainement un taux d'utilisation plus faible que les USA. En effet, une étude récente<sup>17</sup> rapporte que seulement 11% des patients éligibles se sont déjà vus proposer un traitement biologique par leur médecin.

Il y a ainsi un réel besoin d'une approche thérapeutique alternative aux produits actuels. La puissance clinique des produits biologiques qui bloquent une cytokine particulière a été complètement démontrée. Mais les inconvénients listés ci-dessus ajoutés au fait que la plupart des approches (mAbs) sont liées à une

---

<sup>15</sup> Source : *Arthritis and Rheumatism* Vol.54, No 12, Décembre 2006, pp 3789-3789

<sup>16</sup> Source : Hyrich et al. *Arthritis and Rheumatism*, 07/2006 54(6) 1786-94 / *Ann Rheum Dis* 2007: 66 Bartelds et al.

<sup>17</sup> RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insights, Strategies and Exceptions) Survey, June 2009

imitation (imparfaite) d'un composant de la réponse immunitaire naturelle ont poussé certains à se demander si une approche qui exploite le propre système immunitaire du patient ne pourrait pas être l'avancée majeure suivante dans ce domaine. Le vaccin thérapeutique (ou immunothérapie active) contre la polyarthrite rhumatoïde a été cité comme l'un des sept produits candidats classés « plus favorables » dans le rapport « Vaccines for the 21th Century ».

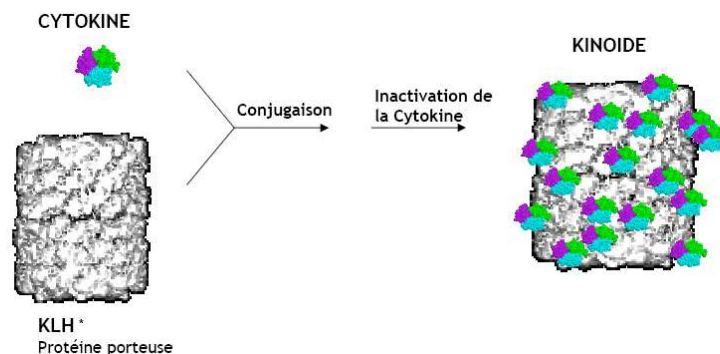
Le développement d'une approche d'immunothérapie active pour les maladies médiées par les cytokines comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn représenterait une avancée majeure pour les patients. Pour cela, il faut répondre aux critères suivants:

- Être immunogène et casser la tolérance contre la protéine du *Soi* (protéine endogène),
- Induire une réponse immunitaire contre une protéine du *Soi*, en s'assurant qu'elle n'entraînera pas de réponse immunitaire incontrôlée ou irréversible contre cette protéine,
- Générer une réponse immunitaire suffisante pour neutraliser *in situ* la cytokine visée et ainsi apporter un bénéfice clinique.

### 6.2.3. La plateforme Kinoïde de NEOVACS

NEOVACS considère avoir développé une plateforme qui répond potentiellement à tous les points clés cités ci-dessus (immunogénicité, sécurité, efficacité clinique), et que les données précliniques et cliniques générées à ce jour supportent fortement cette approche. Les produits candidats générés par la plateforme sont appelés Kinoïdes.

Les Kinoïdes sont des préparations immunogènes qui visent à induire la production d'anticorps dirigés contre des cytokines anormalement produites dans les tissus pathologiques. Les Kinoïdes sont des hétérocomplexes dans lesquels la cytokine ciblée est couplée chimiquement à une protéine porteuse étrangère, la KLH (« *Keyhole Limpet Hemocyanin* ») extraite d'un mollusque marin. L'ensemble est soumis à une étape d'inactivation chimique qui vise à supprimer toute activité biologique, tout en préservant les propriétés immunogéniques de la préparation. Le complexe obtenu présente dès lors toutes les caractéristiques d'un vaccin conjugué inactivé dans lequel la KLH permet une présentation élevée d'antigènes cytokiniques associée à ses capacités immunostimulantes.



Source : NEOVACS - Fabrication du Kinoïde

La préparation conjuguée peut être ensuite lyophilisée pour augmenter la stabilité du produit.

Le médicament s'administre par injection intramusculaire (IM) en même temps qu'un stimulant immunitaire ou adjuvant, Montanide ISA 51, sélectionné après de nombreux essais. L'immunisation primaire (3 doses) conduit à la production d'anticorps polyclonaux dirigés contre la cytokine ciblée.

A ce jour, NEOVACS a appliqué cette technologie pour générer des Kinoïdes ciblant trois cytokines :  $TNF\alpha$ ,  $IFN\alpha$  et VEGF. Le potentiel de la plateforme NEOVACS est vaste et peut être utilisé pour créer des Kinoïdes contre chaque cytokine thérapeutiquement pertinente.

La stratégie de NEOVACS est originale car elle utilise la cytokine entière comme immunogène (et non un peptide).

Le composé cytokinique des Kinoïdes est humain et est fabriqué selon les normes *GMP* (Good Manufacturing Practices) par des fournisseurs reconnus. La KLH est extraite de la lymphe d'un mollusque

gastéropode marin *Megathura crenulata* qui est également fournie par des producteurs validés. La KLH a deux objectifs dans sa formulation. Premièrement, elle recrute les cellules T helper qui sont essentielles pour activer les cellules B contre l'auto-antigène et ainsi casser la tolérance. Deuxièmement, elle agit comme un support, offrant un maximum de sites à la cytokine visée, entraînant une densité optimale d'épitopes de cette protéine.

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il y a une grande expérience clinique remontant aux années 1940 avec cette classe d'adjuvants, dont l'un d'eux, MF59 est utilisé dans des produits mis sur le marché en Europe et ailleurs. ISA51 a été largement étudié dans des essais cliniques (une recherche sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) donne 95 essais) dans diverses indications telles que le diabète, l'allergie, le paludisme, VHB/VHC, le cancer, le SIDA, et les maladies auto-immunes, chez plus de 10 000 patients avec des réactions indésirables transitoires généralement modérées. Un dossier concernant ce produit a été soumis à la FDA (« Food and Drug Administration »). Le rôle de l'adjuvant est de stimuler une augmentation de la réponse à la cytokine ; l'émulsion d'adjuvants promeut une forte réponse Th2 (anticorps). NEOVACS a montré chez la souris qu'ISA51 produit une réponse immunitaire significativement supérieure comparée à un adjuvant à base d'aluminium, couramment utilisé dans les vaccins contre les maladies infectieuses.

#### **6.2.4. Bénéfices clés des Kinoïdes de NEOVACS**

Les Kinoïdes de NEOVACS sont des produits nouveaux et différenciés avec un grand nombre d'avantages clés par rapport aux thérapeutiques existantes :

- ils génèrent une réponse polyclonale large et totalement humaine, évitant le problème de résistance tout en offrant un effet thérapeutique puissant et robuste ;
- ils offrent potentiellement une tolérance supérieure aux immunothérapies passives et une alternative plus économique ;
- ils offrent un schéma de traitement beaucoup moins contraignant que les immunothérapies passives, permettant un meilleur suivi et donc une efficacité potentiellement supérieure et offrant une meilleure qualité de vie au patient.

##### **6.2.4.1. Une réponse polyclonale large et totalement humaine**

Les immunothérapies passives se basent sur des anticorps qui ne ciblent qu'un épitope unique. A l'inverse, les Kinoïdes de NEOVACS génèrent une réponse polyclonale. Les anticorps se dirigent vers différents épitopes sur la cytokine-cible, réduisant ainsi le potentiel d'échec thérapeutique. De plus, contrairement à la majorité des anticorps monoclonaux du marché qui sont chimériques ou humanisés, la réponse polyclonale de NEOVACS est la seule qui soit totalement humaine car générée par l'individu lui-même. Ceci ajouté au fait que chacun des anticorps polyclonaux est à faible concentration évite la production d'anticorps à l'encontre de cette réponse polyclonale. NEOVACS a généré des données substantielles qui confirment l'efficacité thérapeutique de l'approche Kinoïde.

##### **6.2.4.2. Une excellente tolérance**

Sur la base des essais cliniques réalisés avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde et l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans des pathologies aussi différentes que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le lupus, il n'a été constaté aucun effet secondaire significatif imputable au Kinoïde à part la poussée lupique décrite chez une patients n'ayant reçu qu'une injection de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde.

##### **6.2.4.3. Une posologie plus adaptée et un coût réduit**

Le traitement Kinoïde peut être administré en injection intramusculaire uniquement 3-4 fois par an. Les inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuellement disponibles sont administrés entre 12 et 24 fois par an par voie intramusculaire ou 6 fois par an par voie intraveineuse (Infliximab), ce qui représente une charge importante pour le patient en termes de contraintes et majore le coût global des soins. Le belimumab, dans le traitement du lupus est administré toutes les 4 semaines par perfusion intraveineuse.

#### **6.2.4.4. Un profil pharmaco-économique particulièrement avantageux**

Les thérapies par anticorps monoclonal sont coûteuses à produire parce qu'elles sont fabriquées sur des cellules de mammifères alors que les Kinoïdes font appel à des cytokines produites par *E. coli* (donc moins chères) et à des réactions chimiques bien maîtrisées. Ceci, combiné avec une administration moins fréquente, et des posologies beaucoup plus faibles, donne un avantage économique majeur aux Kinoïdes face aux immunothérapies passives.

### **6.3. PRESENTATION DU TNF $\alpha$ -KINOÏDE**

#### **6.3.1. Revue des maladies auto-immunes et inflammatoires médiées par le TNF**

Le groupe de maladies où le TNF $\alpha$  joue un rôle pathogène important comprend la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, l'arthrite psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Ce groupe de maladies est largement répandu et constitue un problème chronique de santé, avec une prévalence croissant rapidement.

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire produite par différents types de cellules, incluant les lymphocytes T et les macrophages. Il joue un rôle dans les mécanismes de défense de l'hôte et est également un contributeur majeur dans la pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires auto-immunes. Sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus importants (Etats-Unis, Japon, Angleterre, Allemagne, France, Italie et Espagne) 9,3 millions de personnes sont atteints d'une maladie inflammatoire des os et des articulations, 2,1 millions d'une maladie inflammatoire du tractus digestif et 16,5 millions du psoriasis<sup>18</sup>. Typiquement, la prévalence de beaucoup de ces maladies augmente avec l'âge et généralement ces maladies sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

##### **6.3.1.1. Polyarthrite rhumatoïde et arthrite idiopathique juvénile**

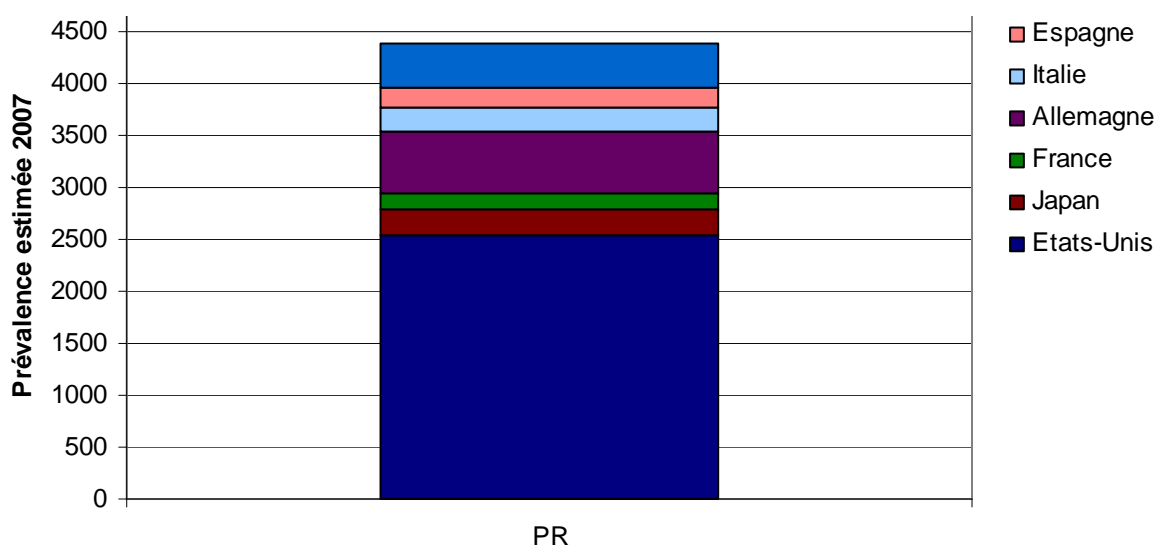
La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque la membrane synoviale et/ou la capsule articulaire. Initialement la réponse inflammatoire mène à une destruction progressive de l'articulation, incluant les muscles, tendons et ligaments. Cela produit une douleur, un gonflement, des déformations sévères et progressives de l'articulation et une perte fonctionnelle de l'articulation conduisant à des problèmes de mobilité et de dextérité. Tous ces symptômes ont un impact sur la durée de vie des patients.

A titre d'exemple, les statistiques concernant la polyarthrite rhumatoïde sont préoccupantes : dès les 5 à 6 premières années de la maladie, 59% des patients ont une diminution de leur autonomie, 51% des patients ont dû changer de poste et 24% des patients ont un statut de travailleur handicapé. 5 ans après le diagnostic, 29% des patients qui travaillaient ont dû arrêter. Ce chiffre atteint 31,5% à 10 ans. En plus de ces symptômes spécifiques, la polyarthrite rhumatoïde est associée à une réduction de l'espérance de vie avec par exemple une plus grande incidence de certains cancers tels que le lymphome apparaissant chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, une femme de 50 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde a une espérance de vie diminuée de 4 ans par rapport à une femme du même âge n'en souffrant pas. La population de patients avec polyarthrite rhumatoïde est souvent stratifiée en fonction de la sévérité de la maladie : il est estimé que 50% des victimes ont une maladie bénigne (beaucoup d'entre eux non diagnostiqués), 30% une maladie modérée et 20% une maladie sévère<sup>19</sup>. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est estimée entre 0,3% et 1% de la population. L'incidence est 2 à 3 fois plus forte chez les femmes que chez les hommes (Incidence moyenne annuelle : Hommes entre 0,1 à 0,2 pour 1000 et Femmes entre 0,2 et 0,4 pour 1000). Alors que la polyarthrite rhumatoïde peut toucher tout le monde, y compris les enfants, approximativement 70% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde sont des femmes et le début apparaît habituellement entre 30 et 50 ans. L'arthrite idiopathique juvénile est le nom donné aux ensembles les plus communs de troubles rhumatismaux de l'enfant.

<sup>18</sup> Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

<sup>19</sup> Source : Datamonitor Stakeholder Insight 2006 : Rheumatoid Arthritis

### Prévalence de la PR dans les 7 principaux marchés pharmaceutiques



Source : Business Insight et Datamonitor

#### **6.3.1.2. Maladie de Crohn et colite ulcéreuse**

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont les principales causes de maladie inflammatoire de l'intestin. Alors que toutes deux sont des maladies inflammatoires du tractus digestif, avec beaucoup de symptômes communs, elles diffèrent aussi bien par le type de dérégulation immunitaire responsable (Th1 pour maladie de Crohn, Th2 pour colite ulcéreuse), que par le fait que la maladie de Crohn est typiquement limitée au gros intestin, alors que la colite ulcéreuse est plus diffuse. Ces maladies sont très invalidantes (crises de diarrhée aiguës, fistules, altération de l'état général). L'évolution de ces maladies est imprévisible, avec des rechutes suivies par des périodes de rémission. Finalement une grande proportion de patients nécessite une intervention chirurgicale. La maladie de Crohn joue également un rôle négatif sur l'espérance de vie : les patients chez qui la maladie de Crohn est diagnostiquée avant l'âge de 20 ans ont un âge médian de décès de 64 ans. Encore une fois, le rôle du TNF $\alpha$  est fortement suggéré par la découverte de sa présence à un niveau élevé dans les selles des patients avec une CD. L'efficacité clinique des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  confirme le rôle central du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie de la maladie de Crohn. La prévalence de la maladie de Crohn est estimée à 0,1% et celle de la colite ulcéreuse est de 0,15%.

#### **6.3.1.3. Spondylarthrite ankylosante**

La spondylarthrite ankylosante est une arthrite inflammatoire qui touche principalement la colonne vertébrale, causant douleur, déformations et rigidité. En plus de la réponse inflammatoire, beaucoup de patients ont une nouvelle formation osseuse spinale, et la spondylarthrite ankylosante peut entraîner une incapacité très significative. Typiquement, la spondylarthrite ankylosante est d'abord diagnostiquée chez l'adulte jeune. Sa prévalence est estimée à 0,4% de la population.

#### **6.3.1.4. Psoriasis et arthrite psoriasique**

Le psoriasis est une affection cutanée chronique caractérisée par une prolifération excessive de l'épiderme et une inflammation cutanée qui varient en sévérité, de mineure, localisée, à une couverture complète du corps. La cause directe de l'inflammation est la croissance anormale des cellules de la peau mais la cause ultime n'est pas connue. Les forts taux de TNF $\alpha$  trouvés dans les zones affectées plaident en faveur d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Le psoriasis est le plus fréquent des désordres immunitaires médiés par le TNF $\alpha$ , avec une prévalence entre 1,5 et 3%.

L'arthrite psoriasique est une maladie chronique qui touche à la fois la peau et les articulations, habituellement dans cet ordre. Les symptômes sont ceux de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis. La prévalence estimée varie de 0,1 à plus de 1% de la population générale<sup>20</sup>.

### 6.3.2. Traitement des pathologies articulaires liées au TNF

Le standard actuel de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est une combinaison thérapeutique, impliquant l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticostéroïdes pour réduire l'inflammation et de médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie (DMARDs<sup>21</sup>) principalement le méthotrexate (MTX), pour contrôler la progression de la maladie. Le méthotrexate originellement développé comme un cytotoxique anticancéreux est utilisé à faible dose comme un immunosuppresseur car il inhibe l'activation cellulaire T.

Finalement, lorsque c'est nécessaire, soit à cause d'une réponse inadéquate au MTX ou d'une toxicité de ce dernier, les immuno-modulateurs biologiques sont utilisés.

Les classes principales d'immunomodulateurs biologiques immunitaires sont des produits qui bloquent la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$ . Cinq produits de ce type sont actuellement sur le marché, dont trois anticorps monoclonaux (Remicade®, Humira® et Simponi®), un récepteur soluble de protéine de fusion (Enbrel®) et un fragment d'anticorps pégylé (Cimzia®). Bien que cela évolue en fonction des recherches cliniques, les indications des produits basés sur les anticorps devraient couvrir le spectre des maladies médiées par le TNF $\alpha$  déjà évoquées plus haut. Comparativement, Enbrel® et Cimzia® ont montré un profil quelque peu différent, avec un manque d'efficacité dans la maladie de Crohn<sup>22</sup>. Enbrel®, Humira® et Remicade® sont clairement les leaders du marché de la polyarthrite rhumatoïde aux Etats-Unis, cependant, on s'attend à ce que l'arrivée d'autres produits biologiques impacte significativement leur part de marché.

D'autres voies ciblant la modulation immunitaire biologique sont également utilisées, principalement chez les patients avec une maladie sévère ou résistante, incluant Orencia® (abatacept, inhibiteur de prolifération cellulaire T), Stelara® (ustekinumab, anticorps anti IL12 et IL23), Actemra® (tocilizumab, anticorps anti-IL6), Kineret® (antagoniste des récepteurs IL1), Rituxan® (rituximab, anticorps anti CD20 qui inhibe les cellules B) et Tysabri® (natalizumab, anticorps anti alpha4 intégrine) mais les anti-TNF $\alpha$  semblent devoir conserver la plus grande part de marché.

La pratique clinique était de débiter le traitement des patients avec des AINS et de n'utiliser les autres classes de produit qu'en cas de progression de la maladie. Cette pratique d'intensification est néanmoins remise en cause à la lumière des preuves d'efficacité des inhibiteurs du TNF $\alpha$  dans la prévention de la progression de la maladie et la prévention des dommages articulaires irréversibles dans la polyarthrite rhumatoïde, ce que ne permet pas le méthotrexate par exemple. Cependant une utilisation plus précoce plus large des inhibiteurs du TNF $\alpha$  est freinée par de nombreux facteurs dont le principal est leur coût élevé.

### 6.3.3. Besoin médical non couvert

L'apparition des inhibiteurs de TNF $\alpha$  a sans aucun doute eu un énorme impact sur le traitement de cette classe de pathologie invalidante. Cependant, pour diverses raisons, il reste un besoin médical substantiel. Par exemple une récente enquête a montré que moins de la moitié des patients avec une polyarthrite rhumatoïde obtenait une rémission. Il y a « un besoin clair d'options thérapeutiques plus efficaces » (Dr Iain McInnes<sup>23</sup>). Les défis clés que les inhibiteurs de TNF $\alpha$  doivent relever sont discutés ci-dessous.

<sup>20</sup> Source : Dermatologic Therapy Vol.22, 2009, 40-55

<sup>21</sup> Disease-modifying antirheumatic drugs

<sup>22</sup> Source: Pharmacology and Therapeutics 117 Review article, Tracey et al.

<sup>23</sup> Source: RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insight, Strategies and Expectations) Survey, Juin 2009.



### **6.3.3.1. Une proportion significative de patients ne répond pas aux inhibiteurs de TNF $\alpha$**

Les estimations de proportions de non répondeurs varient mais environ 40% des patients ne répondent pas<sup>24</sup>. Les taux de réponse sont typiquement plus élevés dans la polyarthrite rhumatoïde et plus bas dans la maladie de Crohn. « *Nous savons que dans les meilleures conditions, seuls deux tiers des patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère répondent initialement aux produits biologiques et au bout d'un an, seulement entre un tiers et 50-60% sont toujours en rémission* » (KOL américain<sup>25</sup>). Dans l'essai Accent chez des patients avec une maladie de Crohn, le taux de réponse à l'influximab à huit semaines était de 58%. Le taux de réponse à l'Adalimumab dans la maladie de Crohn est estimé autour de 50%. Il convient de noter que dans ce contexte, une réponse est définie par une amélioration du score clinique et pas nécessairement une rémission.

### **6.3.3.2. Une proportion substantielle de patients arrête rapidement le traitement par anti-TNF $\alpha$**

Une proportion significative de patients développe une résistance aux inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuels. Par exemple, une grande étude<sup>26</sup> suivait 6 739 patients débutant un traitement avec un inhibiteur de TNF $\alpha$  (adalimumab (876), etanercept (2 826) et infliximab (3 037)) sur une période de quinze mois. Il a été trouvé que 12,5% (841) des patients interrompaient leur premier produit pour manque d'efficacité, et que 15,2% (1 023) supplémentaires arrêtaient pour des raisons de tolérance/toxicité. De ce taux combiné de 27,7% d'échec, moins de la moitié (12,7%) changeait pour un second inhibiteur de TNF $\alpha$ . Le solde, par choix ou par nécessité, reste sans traitement. Une seconde grande étude<sup>27</sup> (plus de 2 300 patients) concluait que l'interruption du traitement par inhibiteur de TNF $\alpha$  est banale : après 1 an d'initiation d'anti-TNF $\alpha$ , la proportion de patients ayant abandonné était de 22% pour l'infliximab, 18% pour l'etanercept et 16% pour l'adalimumab. Après 2 ans cela augmentait à 42% pour l'infliximab, 35% pour l'etanercept et 34% pour l'adalimumab. Cela représente une proportion significative, si l'on considère que les maladies ciblées par les inhibiteurs de TNF $\alpha$  sont des désordres chroniques à long terme qui peuvent nécessiter un traitement sur des décennies. Le taux le plus élevé d'interruption concernait l'infliximab, à cause des réactions aux perfusions. Cependant, le taux d'arrêt pour manque d'efficacité, qui représente 56% des arrêts, était le même pour les trois produits étudiés (infliximab, adalimumab et etanercept).

### **6.3.3.3. Les médicaments actuels sont immunogènes et entraînent l'apparition de résistances**

Ainsi, dans le cas de l'infliximab (Remicade®), il a été publié que 61% de patients souffrant de maladie de Crohn et traités par Remicade® avaient développé des anticorps anti-infliximab<sup>28</sup>. Une publication rapporte que chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités avec Remicade® 42% avaient développé des anticorps anti-infliximab, les patients « positifs » devant recevoir des doses croissantes de Remicade® pour maintenir le bénéfice clinique<sup>29</sup>. Une récente publication (*American Journal of Gastroenterology* 2008) précise que la perte d'efficacité constatée avec infliximab chez des patients souffrant de maladie de Crohn est directement liée à la présence d'anticorps anti-médicaments.

En ce qui concerne l'adalimumab (Humira), 17% de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités pendant seulement 6 mois ont développé des anticorps anti-adalimumab<sup>30</sup>.

Il en est de même pour les futurs traitements. Ainsi, du fait de sa nature protéique exogène et de leur administration à fortes doses, il apparaît fortement improbable que le phénomène d'apparition d'anticorps dirigés contre Cimzia® ne soit pas observé et rapporté, à plus ou moins court terme. De manière similaire,

<sup>24</sup> Source : Datamonitor : Stakeholder Opinions : Physician Perception of Biologics in Autoimmune Disease, 3/2009

<sup>25</sup> Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

<sup>26</sup> Source : Hyrich et al., *Arthritis and Rheumatism*, 07/2006 54(6) 1786-94

<sup>27</sup> *Arthritis and Rheumatism*, May 2009, Du Pan et al

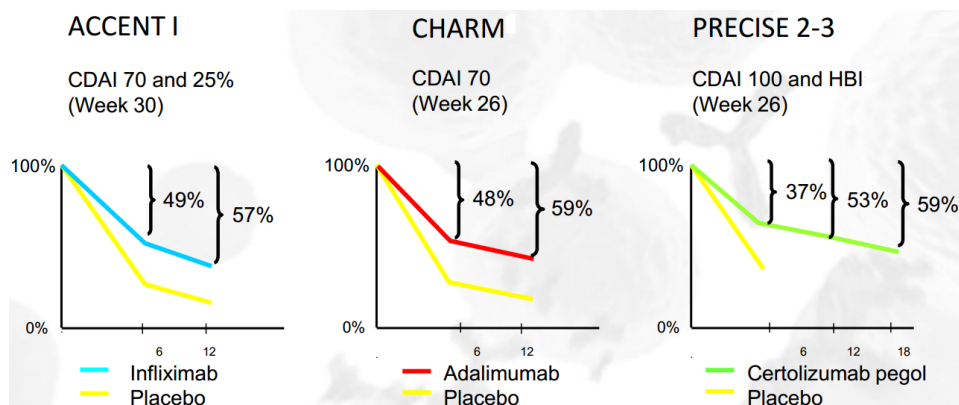
<sup>28</sup> Source : *New England Journal of Medicine* 2003, 7 : 348

<sup>29</sup> Source : *J.Rheumatol.* 2006 ; 33 : 31-36

<sup>30</sup> Source : *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:921-926

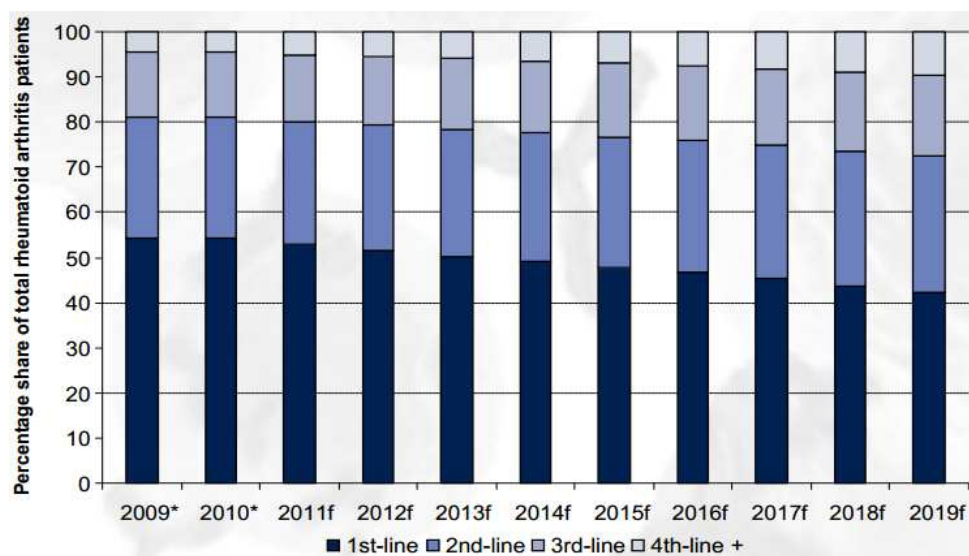
au cours d'une expérience très limitée et contrôlée, il a déjà été rapporté qu'à 6 mois, 4% des patients avaient déjà développé des anticorps contre le golimumab.

#### Résistances aux traitements anti-TNF $\alpha$ dans la maladie de Crohn



Source : Hanauer et al. *Lancet* 2002 / Colombel et al. *Gastroenterology* 2007 / Screuber et al. *NEMJ* 2007

#### Pourcentage de la population de patients recevant un 2<sup>nd</sup>, un 3<sup>ème</sup> voire un 4<sup>ème</sup> produit biologique dans les 7 principaux marchés pharmaceutiques



Source : Stakeholder Insight 2010 : Rheumatoid Arthritis Survey - Datamonitor

#### **6.3.3.4. Les thérapeutiques actuelles ont des problèmes de tolérance**

D'une manière générale, avec 10 ans de recul, les inhibiteurs de TNF $\alpha$  ont jusqu'ici prouvé leur bonne tolérance en pratique clinique. Néanmoins, il y a des préoccupations matérielles concernant la sécurité absolue des immunothérapies passives de TNF $\alpha$ .

Il est bien établi que la suppression du TNF $\alpha$  déclenche des réductions d'expression d'autres cytokines qui à leur tour altèrent des défenses de l'hôte contre les organismes microbiens. En particulier, la suppression du TNF $\alpha$  augmente la vulnérabilité aux bactéries pathogènes intracellulaires telles que *Mycobacterium Tuberculosis* et listeria. Il peut également permettre la réactivation d'infections latentes. Le dernier sujet est lié aux tests pré-thérapeutiques, et en général cette question semble être très gérable : « le risque de tuberculose semble être extrêmement faible » (KOL américain). Aucune différence n'a été observée entre les inhibiteurs de TNF actuels en termes de risques infectieux<sup>31</sup>. Il a été également rapporté que la suppression du TNF $\alpha$

<sup>31</sup> Source : Arthritis and Rheumatism, Mai 2009, Du Pan et al

peut favoriser l'émergence de lymphome. Des précautions d'emploi imposant une surveillance des risques infectieux et cancéreux figurent dans les notices de ces produits.

Les réactions aux perfusions avec un produit mAb ne sont pas exceptionnelles, souvent indicatrices de formations d'ADA (« *anti-drug antibody* »), et donc plus fréquentes avec les molécules chimériques (infiximab) qu'avec les produits « humains ».

Dans le cas spécifique d'Enbrel®, il y a un problème d'activation de la maladie de Crohn (contre laquelle il n'a montré aucune efficacité) chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde, ce qui constitue une comorbidité commune<sup>32</sup>.

Il y a une plus grande cause d'inquiétude sur le profil de tolérance de certains des autres produits biologiques ciblant d'autres voies que le blocage du TNF $\alpha$ . En particulier, le rituximab supprime les cellules B jusque pendant 6 mois, et a été impliqué dans l'apparition rare mais fréquemment fatale de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). « *Le sujet des anti CD20 est un sujet de tolérance, pas d'efficacité, qui l'empêchera d'être largement utilisé* ». Le tocilizumab, anticorps anti-IL6, a été associé à des cas de mortalité cardiaque chez 15 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sur une cohorte de 5 000 patients.

### 6.3.3.5. *Le coût des inhibiteurs de TNF $\alpha$ est souvent très élevé*

Les traitements biologiques sont tous chers et beaucoup de systèmes de santé, soit explicitement soit implicitement, peuvent restreindre leur accès ou limiter les conditions dans lesquelles ils peuvent être utilisés. Dans les situations de financeurs privés ou de co-financement, ces médicaments peuvent simplement ne pas être abordables pour une proportion significative de patients. Cela peut en particulier être un problème pour le psoriasis, une maladie avec une relativement faible sévérité mais une haute prévalence.

Au prix de vente actuel aux Etats-Unis, une année de traitement pour la polyarthrite rhumatoïde avec l'un des inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuels coûte de 16 000 à 21 000 dollars<sup>33</sup>. Pour partie ce prix reflète le fait que ces médicaments biologiques ont un coût élevé de production, étant produits par fermentation et pour tous sauf un (certolizumab pegol), avec le système de fermentation le plus coûteux, des cultures cellulaires de mammifère. Le coût annuel global (traitement anti-TNF $\alpha$  et traitements combinés) par un patient est compris entre 20 000 et 50 000 euros pour la polyarthrite rhumatoïde.

Traitement	Coût de traitement annuel aux Etats-Unis	Coût de traitement annuel en France
Enbrel®	14 300 \$	14 861 €
Humira®	17 700 \$	15 118 €
Remicade®	20 390 \$	11 567 €

Source : J. Med Econ. 2011 Dec 8 et Milka Maravic

Le coût élevé de ces traitements est certainement un frein à leur utilisation, par exemple avec les règles NICE (« National Institute for Clinical Excellence ») en Grande-Bretagne déconseillant l'utilisation d'un second inhibiteur de TNF $\alpha$  en cas d'échec thérapeutique avec un premier médicament de cette classe.

Trois considérations sont susceptibles d'augmenter l'impact sur les patients du coût de ces thérapies et de mettre en exergue les solutions de rechange : premièrement, l'environnement économique général, son impact sur les finances du gouvernement et les efforts de réforme aux Etats-Unis vont continuer à pointer le prix des médicaments comme une cible facile et très visible. Deuxièmement, dans la mesure où la meilleure pratique clinique évolue pour recommander un usage plus précoce des inhibiteurs du TNF $\alpha$ , la visibilité et la croissance de cette classe particulière va augmenter. Troisièmement, comme l'industrie compte de plus en plus sur les pays à revenu moyen pour sa croissance, ce type de traitement restera à un coût prohibitif sauf pour une petite minorité sur ces marchés.

<sup>32</sup> Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

<sup>33</sup> Source : Datamonitor : Stakeholder Opinions : Physician Perception of Biologics in Autoimmune Disease, 3/2009

### **6.3.3.6. Les traitements anti-TNF $\alpha$ imposent de lourdes contraintes aux patients**

Tous les inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuels nécessitent des injections fréquentes, au moins mensuelles (certolizumab pegol, infliximab, golimumab), mais les produits les plus souvent utilisés nécessitent des administrations bihebdomadaires (adalimumab) ou plus fréquentes encore. Des possibilités d'auto-injections existent pour la plupart des produits, mais tous les patients ne veulent pas ou ne peuvent pas forcément (particulièrement dans la polyarthrite rhumatoïde) se faire des auto-injections. Par exemple, une enquête récente a trouvé que 25% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde étaient incapables de se faire des auto-injections<sup>34</sup>. Evidemment pour de tels patients, en plus du problème de fréquentes injections, il y a le temps et le coût de visites supplémentaires. Cela ajoute également au coût du traitement du côté des financeurs. Infliximab est délivrée en perfusion intra-veineuse, aucune option d'auto-administration n'est donc possible pour ce produit.

### **6.3.4. Options thérapeutiques en développement**

Il y a un intérêt certain de nombreuses entreprises pharmaceutiques et/ou biotechnologiques pour les traitements des maladies auto-immunes. Une analyse des pipelines de développement de l'une des bases de données recense plus de 100 compagnies, s'engageant dans environ 145 projets de traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et travaillant sur au moins 164 cibles/mécanismes d'action (toutes les cibles ne sont pas dévoilées).

Le blocage du TNF $\alpha$  reste la stratégie de développement de médicament la plus fréquente, avec 9 projets. Après le TNF $\alpha$ , les cibles les plus visées pour les médicaments biologiques sont d'autres cibles établies telles que l'IL-6 et CD 20. Dans les petites molécules, les inhibiteurs de kinase représentent la classe la plus courante.

Les petites molécules ont un avantage potentiel significatif sur les produits biologiques, notamment le coût de fabrication et l'administration orale opposée à la voie injectable. Cependant, leur manque de spécificité peut constituer un défi spécifique dans la polyarthrite rhumatoïde et dans les autres désordres immunitaires de la même classe, un ensemble de maladies chroniques sérieuses mais ne menaçant pas le pronostic vital à court terme. En conséquence, la tolérance de toute thérapeutique est un point important.

Les petites molécules actuellement en développement paraissent intéressantes mais peu facilement utilisables en première ligne. Certaines semblent avoir une efficacité similaire aux anti-TNF $\alpha$  avec un début d'action plus précoce. Néanmoins, la relative spécificité de ces molécules pourrait leur conférer des effets indésirables graves, voire mortels.

NEOVACS considère que le blocage du TNF $\alpha$  par des produits biologiques restera une composante clé de la thérapie de ces maladies pour le futur prévisible.

### **6.3.5. TNF $\alpha$ -Kinoïde: données clés de tolérance**

NEOVACS a mené des études de toxicologie du TNF $\alpha$ -Kinoïde sur de multiples espèces, incluant les souris, les lapins, les chiens et les primates non humains. Aucun signe de toxicité locale ou systémique n'a été constaté après des injections IM répétées jusqu'à 100 $\mu$ g par injection chez le singe *Cynomolgus*. De plus, NEOVACS a mené un essai clinique de Phase I/II avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde et deux de Phase II avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde et jusque-là la tolérance est excellente.

Lors des études cliniques, aucun effet désirable grave entraînant l'arrêt du traitement n'a été relevé. De même, chez aucun patient n'a pu être mise en évidence une réponse cellulaire T mémoire au TNF $\alpha$ , contrairement à la KLH, aux Kinoïdes et, dans une moindre mesure, à la cytokine modifiée par traitement chimique.

---

<sup>34</sup> Source : RAISE Survey, Juin 2009

### 6.3.6. TNF $\alpha$ -Kinoïde: données clés d'efficacité

#### 6.3.6.1. *Les expériences in vitro démontrent que le Kinoïde TNF $\alpha$ maintient les épitopes neutralisants*

NEOVACS a mené plusieurs expériences in vitro pour confirmer que le TNF $\alpha$ -Kinoïde maintient les épitopes neutralisants dans une conformation native et peut ainsi plus facilement montrer une activité immunologique attendue. Par exemple, le TNF $\alpha$ -Kinoïde se lie aux deux récepteurs TNF $\alpha$  humains. Il se lie également à deux anticorps monoclonaux commercialement disponibles, incluant l'infliximab.

#### 6.3.6.2. *Les études d'immunogénicité in vivo confirment la capacité du TNF $\alpha$ -Kinoïde à entraîner une réponse immunitaire neutralisante*

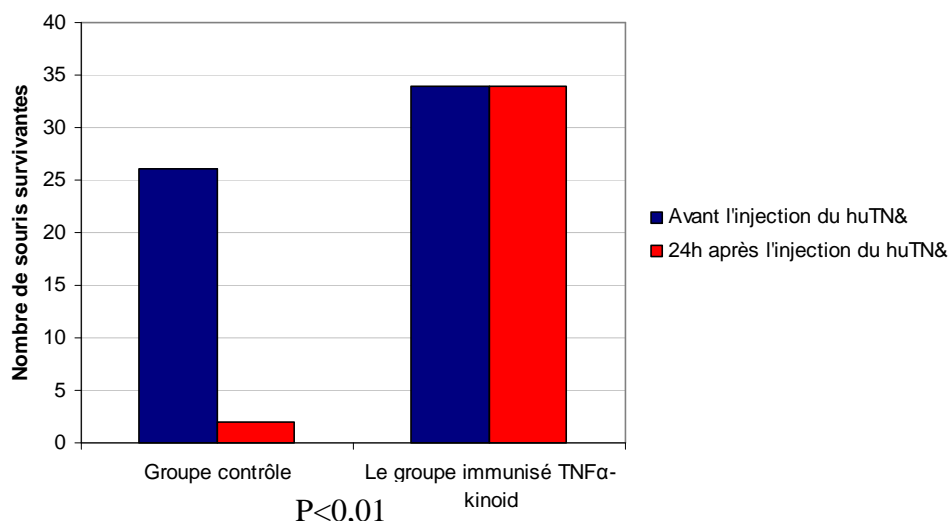
De multiples études animales chez les lapins, la souris et la souris transgénique confirment l'immunogénicité du TNF $\alpha$ -Kinoïde, tout comme le fait que les anticorps produits neutralisent le TNF $\alpha$  humain, mesurés par le test de cytotoxicité L-929. De plus, la capacité neutralisante des sérums de singes traités par les Kinoïdes est comparable à celle des sérums de patients humains traités par infliximab, telle que mesurée par le test de cytotoxicité et par des tests de fixation compétitive sur le récepteur.

#### 6.3.6.3. *L'efficacité in vivo du TNF $\alpha$ -Kinoïde a été démontrée dans plusieurs modèles animaux*

NEOVACS a utilisé plusieurs modèles animaux d'efficacité contre la polyarthrite rhumatoïde bien établis, qui sont considérés comme fortement prédictifs de résultats chez l'homme. Dans ces modèles animaux, le TNF $\alpha$ -Kinoïde de NEOVACS a généré des données montrant une efficacité au moins équivalente à celle qui était obtenue par infliximab<sup>35</sup>.

##### ▪ Preuve du concept dans un modèle animal létal

Le TNF $\alpha$ -Kinoïde a apporté une forte protection *in vivo* dans un modèle animal de choc au TNF $\alpha$  dans lequel les anticorps monoclonaux avaient également eu de bons résultats. Une injection unique létale de huTNF $\alpha$  a été faite chez 60 souris sensibilisées à la D-galactosamine, 34 avaient été immunisées avec du TNF $\alpha$ -Kinoïde 10 jours avant, et les 26 autres servaient de contrôle, n'ayant reçu que la KLH. Seules deux souris (soit 8%) ont survécu après 24 heures dans le groupe contrôle, contrairement à 100% des souris du groupe immunisé<sup>36</sup>.



Source : NEOVACS- Preuve de concept dans un modèle animal létal

<sup>35</sup> Source : <http://arthritis-research.com/content/11/6/R195>

<sup>36</sup> Source : PNAS 2006/Vol 103/51/pp19442-19447, Le Buanec et al

Le TNF $\alpha$ -Kinoïde réussit à traiter la polyarthrite rhumatoïde dans un modèle animal transgénique qui développe spontanément une arthrite. Dans le modèle de souris transgénique Tg197 où les animaux développent spontanément une arthrite, l'immunisation avec les Kinoïdes confère une protection complète non seulement contre les symptômes de polyarthrite rhumatoïde mais également une diminution nette de l'inflammation et des lésions articulaires. Cette protection a également été démontrée chez les animaux co-traités avec MTX, un immunosuppresseur, sans différence entre ce groupe et les animaux sous monothérapie Kinoïdes. Ce modèle animal de polyarthrite rhumatoïde est bien validé, étant largement utilisé dans les évaluations de molécules.

Des expérimentations supplémentaires avec ce modèle ont démontré que la réponse anti-TNF $\alpha$  diminue après 10-12 semaines, moment auquel un rebond de la maladie apparaît. Si une dose d'entretien supplémentaire est administrée, le rebond est remis sous contrôle et les symptômes de la maladie régressent. Le contrôle de la maladie dans ces expériences est corrélé au titre des anticorps.

Une étude supplémentaire dans ce modèle a démontré que l'immunisation avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde avait un bénéfice thérapeutique même après le début de la maladie, avec des souris suivies pendant 208 jours. Cette étude évaluait et confirmait également le besoin et l'utilité de doses d'entretien pour maintenir les niveaux requis d'anticorps anti-TNF protecteurs.

### **6.3.7. TNF $\alpha$ -Kinoïde: études cliniques à ce jour**

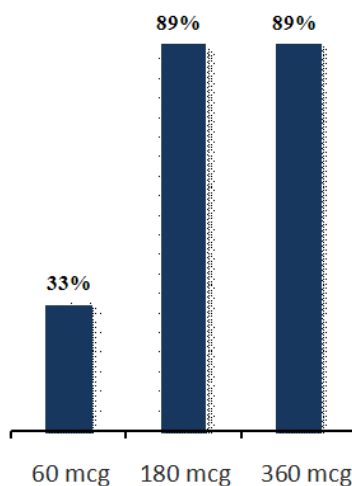
#### **6.3.7.1. *Etudes cliniques dans la maladie de Crohn***

- **Etude de Phase I/II**

NEOVACS a initié la première étude chez l'homme du TNF $\alpha$ -Kinoïde en Octobre 2008 avec des sites en Suisse et en Afrique du Sud et l'étude est terminée. Des patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère (index CDAI>220) ont reçu trois injections intra-musculaire de TNF $\alpha$ -Kinoïde dans une étude de phase I/II d'escalade de dose. La maladie de Crohn a été choisie comme population initiale sur la base des estimations de recrutement dans l'essai, bien qu'elle représente probablement un défi thérapeutique plus fort que la polyarthrite rhumatoïde pour un produit anti-TNF $\alpha$  (Echec de Enbrel® et Cimzia® dans cette indication). Les objectifs principaux de l'étude sont la tolérance et l'immunogénicité, aux trois doses testées (60 $\mu$ g, 180 $\mu$ g, et 360 $\mu$ g). De plus, au cours de l'étude sont recueillies les données sur la réponse clinique, mesurée par l'index d'activité de la maladie de Crohn (CDAI).

Au total comme prévu, 21 patients ont été inclus dans cette étude. La tolérance a été excellente avec uniquement les effets secondaires, légers à modérés et transitoires, généralement associés aux injections intramusculaires. Aucun effet secondaire sérieux associé aux Kinoïdes n'a été rapporté.

De manière importante, chez les sujets ayant développé des anticorps anti-TNF $\alpha$ , il a été montré que la réponse était transitoire, avec des anticorps apparaissant autour du 20<sup>ème</sup> jour, atteignant un pic vers la semaine 5 (jour 40) et déclinant ensuite. De plus, aucun sujet n'a montré de réponse cellulaire T mémoire au TNF $\alpha$  confirmant les résultats des tests animaux. Il est important de souligner que la réponse immunitaire aux pathogènes, mesurée par le test DTH vis-à-vis de candida et de la toxine tétanique, était préservée chez les patients.

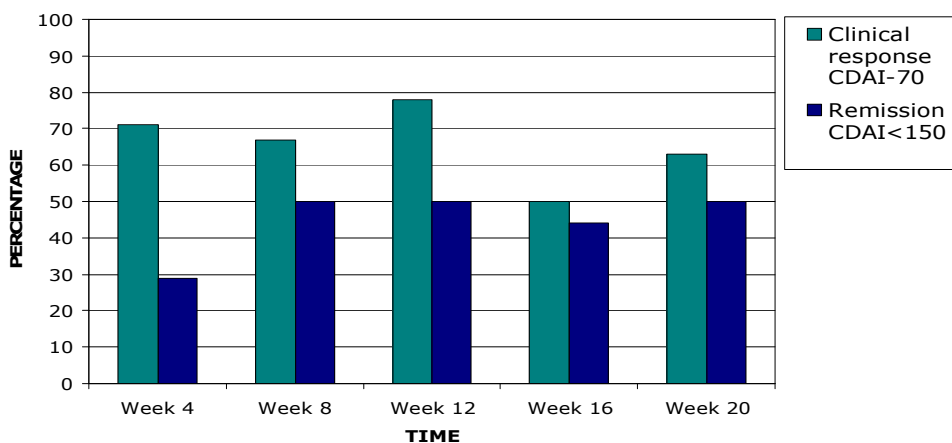


Source : NEOVACS - Taux de réponse par dose selon la dose de TNF $\alpha$ -Kinoïde injecté (en %)

Les résultats d'immunogénicité sont fortement encourageants. Presque tous les patients dans les groupes à 180 $\mu$ g et 360 $\mu$ g (16 sur 18) ont montré une réponse immunitaire aux Kinoïdes (définie par une augmentation d'au moins 3 fois des anticorps contre le TNF $\alpha$ ). Les anticorps étaient rapidement détectables dans les 20 jours. Quatre patients ont pu recevoir une dose d'entretien qui a induit une nouvelle réponse immunitaire chez tous ces patients.

En terme d'efficacité clinique, les résultats observés sont également impressionnants avec un taux de réponse clinique (définie par une baisse de 70 points du score composite CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) chez environ 70% des patients ayant reçu 180 ou 360 mcg et un taux de rémission clinique de l'ordre de 50% chez ces patients. Cette rémission a été observée pendant environ 20 semaines après le début du traitement.

Une baisse de la calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation mucoale, a été observée chez 7 des 10 patients soumis à ce test et une amélioration des lésions de la muqueuse intestinale observée par colonoscopie chez 6 des 9 patients ayant subi cet examen.



Source : NEOVACS - Résultats cliniques du TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie de Crohn

Les données recueillies montrent que :

- le TNF $\alpha$ -Kinoïde est immunogène. La tolérance vis-à-vis de la protéine du *Soi* a donc bien été levée ;
- la réponse humorale (Anticorps) est assez précoce, avec un pic vers le 40<sup>ème</sup> jour ;
- cette réponse est transitoire, les niveaux d'anticorps revenant rapidement à des valeurs très basses ;
- l'administration d'une nouvelle dose déclenche l'apparition d'anticorps selon le même profil ;

- le TNF $\alpha$ -Kinoïde provoque, aux doses de 180 et 360 mcg données 3 fois, un fort taux de réponses cliniques et de rémission clinique, objectivées par une baisse des taux de calprotectine fécale et une amélioration des lésions de la muqueuse intestinale

Au total, NEOVACS considère les résultats de cette première étude chez l'homme comme fortement encourageants. Ceux-ci sont hautement cohérents avec les données pré-cliniques et représentent ainsi une preuve initiale du concept, à la fois pour la plateforme Kinoïde et pour ce candidat médicament particulier. Par conséquent, NEOVACS a donc décidé d'étendre son évaluation clinique du TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la maladie de Crohn comme discuté plus en détail dans la section suivante.

#### ▪ Etude de Phase II

NEOVACS a initié en 2011 une étude de Phase II dans la maladie de Crohn, chez des patients qui ont échoué secondairement (c'est-à-dire après avoir initialement répondu cliniquement, ces patients ont cessé de répondre) à au moins un inhibiteur du TNF $\alpha$ . L'étude compare la dose de 180 mcg de TNF $\alpha$ -Kinoïde donnée aux jours 0,7 et 28 par voie intra-musculaire à un placebo. Une période de traitement étendue est prévue, en double aveugle et partiellement croisée comme suit : les sujets qui auront reçu du TNF $\alpha$ -Kinoïde précédemment recevront une quatrième injection à la semaine 12 puis 2 injections de placebo aux semaines 13 et 16 alors que les sujets qui auront reçu initialement du placebo recevront du TNF $\alpha$ -Kinoïde aux semaines 12, 13 et 16. Tous les patients sont suivis durant 28 semaines au total.

Le critère principal d'évaluation est le taux de rémission clinique (CDAI $\leq$ 150) à la semaine 8. Les critères secondaires comprennent notamment la réponse endoscopique définie comme une réduction d'au moins 50% de l'indice de sévérité endoscopique (CDEIS) et du score simple de l'activité d'une maladie de Crohn à la semaine 12 par rapport au début de l'étude ainsi que des changements de biomarqueurs, le suivi des anticorps anti-TNF et anti-KLH et que la tolérance du médicament (liste non exhaustive). Cette étude est menée en double-aveugle, randomisée et contrôlée. Elle se déroule en France, Belgique, Allemagne, Croatie, République Tchèque, Hongrie et aux Pays-Bas. 132 patients seront recrutés, avec une analyse préliminaire sur les 66 premiers patients aux semaines 8 et 12 pour l'évolution clinique et l'évolution endoscopique respectivement.

Les premières données sur les 66 premiers patients indiquent une excellente tolérance puisqu'un seul effet secondaire grave associé au TNF $\alpha$ -Kinoïde a été rapporté à savoir une poussée sévère de maladie quelques jours après la première injection de Kinoïde chez un patient déjà en phase de détérioration de la maladie. Les résultats préliminaires d'efficacité chez ces 66 patients sont attendus au courant du deuxième trimestre 2012.

#### **6.3.7.2. Etudes cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde**

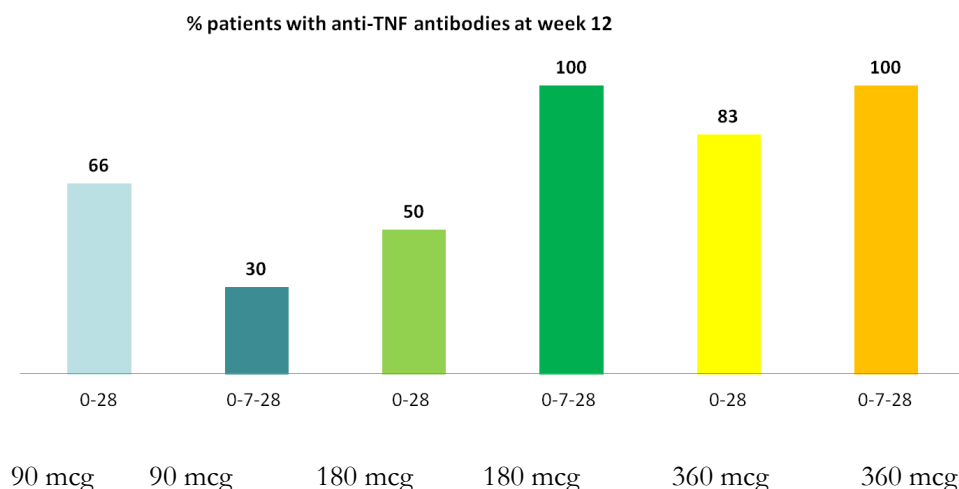
NEOVACS a mené une étude clinique avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde entre 2009 et 2011. Cette étude de phase II, avec financement public, s'est déroulée en France, Belgique, Bulgarie, Argentine, Croatie, Roumanie et Chili. Elle a également été approuvée en Allemagne et en Suisse mais sans recrutement de patients. Cette étude est un essai de phase II chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde qui ont échappé secondairement à un traitement avec au moins un inhibiteur du TNF $\alpha$ . NEOVACS reçoit un financement public significatif pour la conduite de cette étude : 6,4 M€ de l'OSEO/ISI, l'agence française qui soutient l'innovation technologique.

L'objectif de cette étude était de définir la dose et le schéma d'immunisation permettant d'obtenir le meilleur taux de réponse immunologique et les meilleurs titres d'anticorps anti-TNF $\alpha$ . Cette étude de Phase IIa a testé en double aveugle trois doses de TNF $\alpha$ -Kinoïde 90 $\mu$ g (6 patients), 180 $\mu$ g et 360 $\mu$ g, (chacune chez 12 patients) avec un groupe contrôle de 12 patients selon un schéma de randomisation, administrées selon deux schémas différents : 2 ou 3 injections par voie intramusculaire aux jours J0 et J28 ou J0, J7 et J28. Le ratio de randomisation TNF $\alpha$ -Kinoïde : placebo était de 3:1 pour chaque dose.

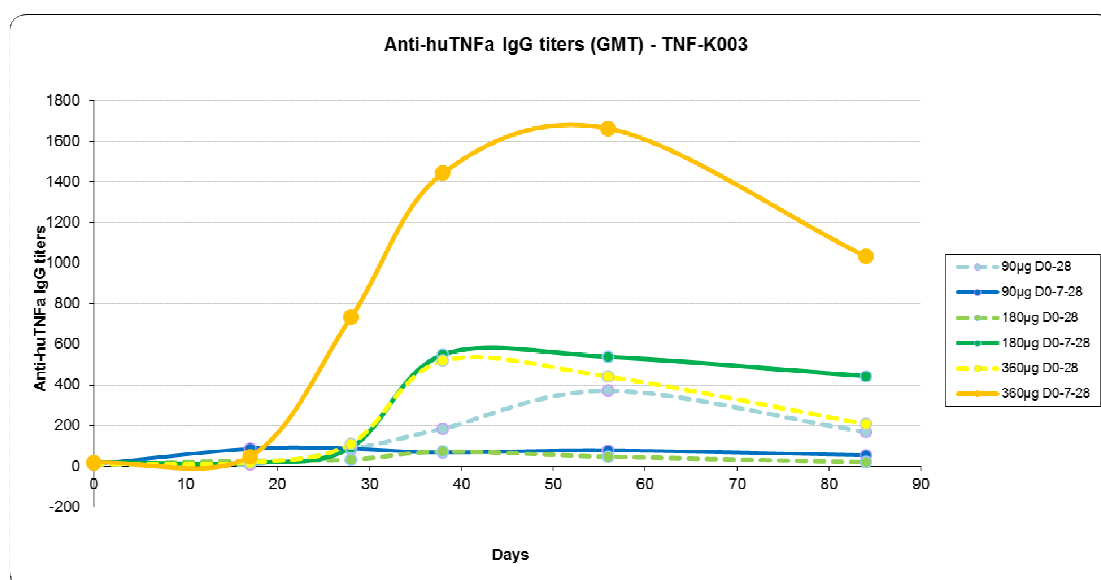
Le traitement a été très bien supporté par les patients, sans effet secondaire grave nécessitant l'arrêt du traitement ni anomalie biologique relevée. Quelques réactions au point d'injection ont été rapportées, en ligne avec l'utilisation d'un adjuvant et une administration intramusculaire.



En termes d'immunogénicité, les résultats montrent que les doses de 180 et 360 mcg administrées aux jours 0, 7 et 28 induisent la production d'anticorps anti-TNF chez 100% des patients, avec des titres en anticorps plus élevés avec la dose de 360 mcg.



Source : NEOVACS - Taux de réponse (%) en anticorps anti-TNF $\alpha$  selon la dose et le schéma



Source : NEOVACS - Titres des anticorps anti-TNF $\alpha$  selon la dose et le schéma d'immunisation : Moyenne géométrique par groupe

### 6.3.8. Règlements et plan de développement

Basée sur les résultats de l'étude décrite précédemment (Phase IIa), une seconde de phase IIb/III sera débutée avec la même population réfractaire en utilisant uniquement la dose et le schéma identifiés dans l'étude antérieure. Cette étude recrutera environ 220 patients randomisés 2 pour 1 entre la forme active et un placebo ; après 6 mois, l'aveugle de l'étude sera levé et les patients du groupe placebo auront la possibilité de recevoir les Kinoides. Les sujets seront suivis 24 mois.

NEOVACS avait choisi la maladie de Crohn comme première indication pour tester le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans un objectif de gain de temps. En effet, il n'y a que deux médicaments biologiques anti-TNF $\alpha$  indiqués dans cette pathologie et tous les deux sont des anticorps monoclonaux. Le choix offert aux patients et aux médecins est donc très limité. Les résultats observés avec ces deux médicaments sont modestes puisque moins d'un tiers des patients traités entre en rémission clinique de façon prolongée. Une

courte enquête menée auprès de rhumatologues et de gastro-entérologues avait confirmé le fait que le recrutement de patients dans une Phase I serait plus facile, et donc plus rapide, dans la maladie de Crohn que dans la polyarthrite rhumatoïde

Le choix de la polyarthrite rhumatoïde pour les études de Phase II est lié au fait que ces études visent des patients résistants aux anticorps monoclonaux. La prévalence de polyarthrite rhumatoïde est nettement supérieure à celle de la maladie de Crohn (0,8% versus 0,14%) et la pénétration des anticorps monoclonaux également. Ceci suggère que la population de patients résistants aux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  est beaucoup plus grande dans la polyarthrite rhumatoïde que dans la maladie de Crohn.

La logique de passer de la maladie de Crohn à la polyarthrite rhumatoïde pour la phase IIa était aussi basée sur l'éventuelle possibilité d'obtenir une autorisation conditionnelle de mise sur le marché basée sur le besoin médical non couvert représenté par cette population résistante au traitement.

Pour accorder une autorisation conditionnelle, la réglementation européenne requiert que le médicament :

1. concerne une maladie sévère (menaçant le pronostic vital ou invalidante) ;
2. ait un rapport bénéfice risque positif ;
3. ait la capacité d'apporter des réponses aux questions en suspens avec des données post approbation conditionnelles ; et
4. adresse un besoin médical non couvert.

NEOVACS considère que la polyarthrite rhumatoïde remplit certainement le premier critère, que les second et troisièmes critères peuvent être remplis avec un plan de développement bien structuré et robuste et que le dernier critère, potentiellement valide aujourd'hui, pourrait l'être encore dans les prochaines années.

A la fin de l'étude de Phase II dans la maladie de Crohn qui se déroule actuellement, NEOVACS de débiter une étude de Phase IIb/III qui aura pour objectif de confirmer, sur une plus grande population, l'efficacité clinique potentiellement mise en évidence auparavant. Cette étude portera sur plusieurs centaines de patients et ne pourra être mise en place que dans le cadre d'un partenariat.

### 6.3.9. Taille du marché et croissance actuels

En 2010, le chiffre d'affaires des inhibiteurs de TNF $\alpha$  a dépassé 20 milliards dollars. Cela ne représente qu'une fraction du potentiel étant donné que cette classe thérapeutique a une pénétration limitée à ce jour, en particulier hors des Etats-Unis. La polyarthrite rhumatoïde est la principale indication dans le traitement par anti-TNF $\alpha$  avec un chiffre d'affaires généré de 12,7 milliards de dollars en 2010<sup>37</sup>, pouvant atteindre 17 milliards de dollars en 2015<sup>38</sup> et une croissance annuelle moyenne prévue entre 2009 et 2019 de 7,3% selon Datamonitor. Il était rapporté au congrès EULAR en 2009 que seuls 11% des patients avec polyarthrite rhumatoïde éligibles ont un produit biologique recommandé. A partir de là, selon Evaluate Pharma, trois des neuf produits les mieux vendus en 2014 seront les inhibiteurs de TNF $\alpha$ <sup>39</sup>. Plus largement les données prévoient que le segment de l'auto-immunité dans son ensemble croîtra de 6,5% par an jusqu'en 2016<sup>40</sup>, près de trois fois le taux de croissance de l'industrie dans son ensemble. Il est également prévu que le nombre de patients résistants aux traitements anti-TNF $\alpha$  croisse rapidement de 8% par an à 250000 en 2016.

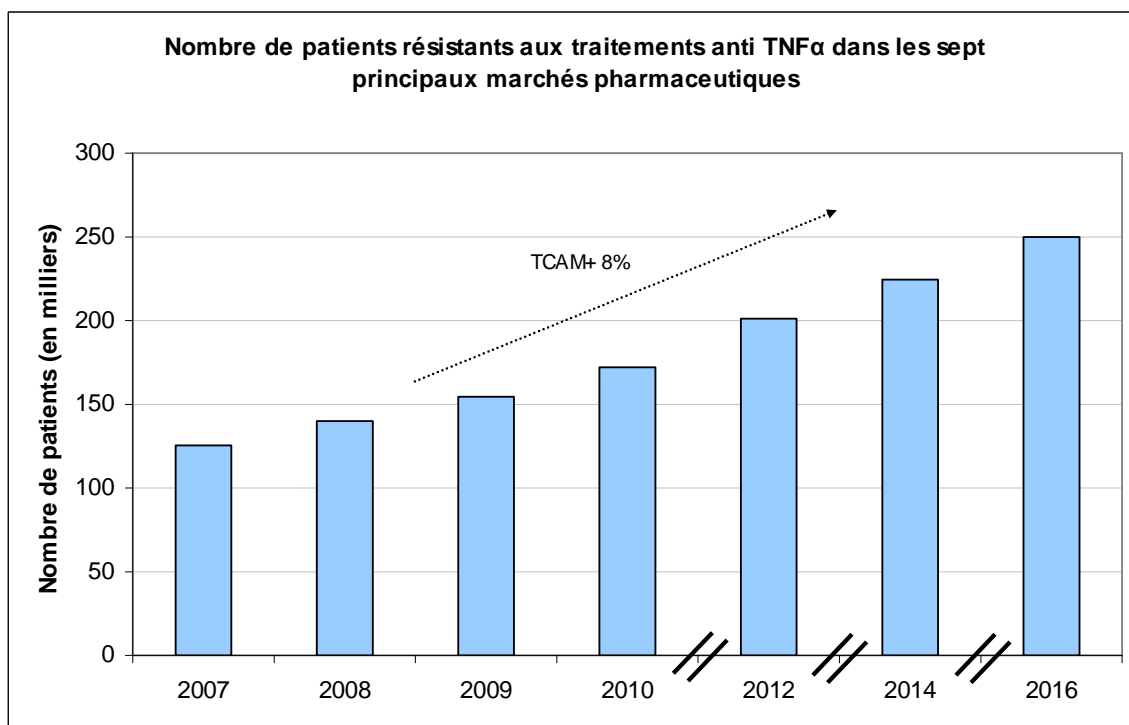
---

<sup>37</sup> Vision Gain Report : Rheumatoid Arthritis : World Drug Market 2011-2021 ; Sept. 2011

<sup>38</sup> Vision Gain Report : Rheumatoid Arthritis : World Drug Market 2011-2021 ; Sept. 2011

<sup>39</sup> Evaluate Pharma, Juin 2009

<sup>40</sup> Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007



Source : Datamonitor - Nombre de patients résistants aux traitements anti TNF $\alpha$  dans les sept principaux marchés pharmaceutiques

Sur la base des coûts de traitement actuels de 10-15 000 dollars par an et 200 000 patients avec une polyarthrite rhumatoïde résistants en 2012, le marché potentiel de la première indication envisagée par NEOVACS est de 2 à 3 Mds de dollars. Etant donné cependant les niveaux de sous-traitement de ces maladies, et spécialement pour les manifestations avec prévalence plus élevée/manifestations moins sévère, cela ne devrait représenter qu'une partie de l'opportunité potentielle.

### 6.3.10. TNF $\alpha$ -Kinoïde: Conclusion et positionnement compétitif

Les thérapeutiques biologiques anti-TNF $\alpha$  restent le traitement de base pour cette classe de troubles auto-immuns et inflammatoires pour le futur prévisible parce qu'elles représentent l'une des meilleures options thérapeutiques et que les médecins les perçoivent comme relativement sûres et efficaces. De plus une utilisation plus précoce de ces agents est anticipée pour limiter plus tôt les dommages non réversibles causés par la polyarthrite rhumatoïde au cours de l'évolution de la maladie. La croissance rapide des chiffres d'affaires de ces médicaments est prévisible.

Dans ce contexte compétitif, le TNF $\alpha$ -Kinoïde de NEOVACS représente potentiellement une technologie de rupture. Selon les bases de données, le TNF $\alpha$ -Kinoïde est la seule immunothérapie active en développement clinique pour la polyarthrite rhumatoïde et d'autres désordres immunitaires qui ont répondu au blocage du TNF $\alpha$ . Le TNF $\alpha$ -Kinoïde allie ainsi une cible parfaitement validée à un mode d'action tout à fait original.

Cette stratégie unique a le potentiel pour résoudre la majorité des inconvénients des traitements de référence actuels en offrant :

- une thérapeutique efficace pour les 20 à 45 % des patients qui développent des résistances aux inhibiteurs de TNF existants avec potentiel d'utilisation en première intention ;
- une plus grande sécurité ;
- un coût du produit significativement plus bas que les inhibiteurs de TNF $\alpha$  actuels, basé sur un prix de revient plus faible, une dose substantiellement plus basse et des administrations moins fréquentes ;
- un rythme d'administration beaucoup plus pratique (de 3-4 fois par an) que les inhibiteurs TNF $\alpha$  actuels (une fois par mois ou même plus), au bénéfice à la fois des patients en termes de contraintes et des systèmes de santé en termes de coût de traitement.

Ces caractères devraient permettre une nette différenciation du TNF $\alpha$ -Kinoïde par rapport aux traitements actuels et rendre le produit très compétitif.

### **6.3.11. Développement théranostique en collaboration avec BMD (biomedical diagnostic)**

Le programme de développement clinique du TNF $\alpha$ -Kinoïde chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et devenus résistants aux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  s'inscrit dans un projet théranostique en partenariat avec la société BMD, une société de diagnostic, pour développer une approche totalement intégrée pour les patients résistants aux traitements par anticorps monoclonaux, incluant un kit de diagnostic qui identifie de tels patients pour un traitement par le TNF $\alpha$ -Kinoïde et un kit de suivi diagnostique qui mesurera chez les patients les niveaux de réponse immunitaire. Les kits sont en cours de commercialisation pour une utilisation en routine en laboratoire de ville ou en hôpital. Ils ne nécessitent pas de personnels spécialisés ni d'installation protégée, contrairement aux tests existants (Biomonitor et Sanquin) car ils ne sont pas basés sur une technologie de radio-immunologie mais sur la technologie ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

Le développement du TNF $\alpha$ -Kinoïde, au sein de ce projet théranostique, a reçu un soutien public fort. Les deux sociétés recevront un total de 7,9 millions d'euros de financement public au travers d'OSEO, organisme qui soutient la croissance de petites et moyennes entreprises innovantes en France, dont 6,4 millions d'euros sont alloués à NEOVACS (chef de file du projet) pour le programme clinique de phase IIa.

## **6.4. PRESENTATION DE L'IFN $\alpha$ -KINOÏDE**

### **6.4.1. Revue des pathologies ciblées par le blocage de l'IFN $\alpha$**

#### **6.4.1.1. *Lupus Erythémateux Disséminé (LED)***

Le Lupus est une maladie auto-immune chronique au cours de laquelle le corps génère des auto-anticorps, entraînant un large panel de symptômes. Il implique typiquement de multiples organes incluant la peau, les articulations, le cœur, les poumons, les reins et dans les cas les plus sévères le cerveau. Plus d'un tiers des patients souffrent de glomérulopathie, avec insuffisance rénale conduisant souvent à la dialyse ou à la transplantation<sup>41</sup>. De nombreux patients ont une douleur chronique et une asthénie. 9 patients sur 10 souffrant de Lupus sont des femmes, et la maladie est plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes les plus jeunes, en âge de procréer. Le Lupus est cinq fois plus fréquent chez les patients originaires d'Afrique que chez les caucasiens<sup>42</sup>.

Les antécédents familiaux et les modèles suggèrent une prédisposition génétique comme l'une des composantes de l'étiologie de la maladie et certains polymorphismes génétiques associés au Lupus ont été identifiés<sup>43</sup>; il est probable que de multiples gènes sont impliqués. Le déclenchement peut être favorisé par l'environnement. Par exemple, le soleil est associé à une aggravation de la maladie, et une infection virale déclenche souvent un rebond de l'activité de la maladie. Bon nombre de médicaments peuvent également induire un Lupus, y compris les interférons alpha synthétiques (IFN $\alpha$ ) qui sont utilisés en thérapeutique pour traiter des infections virales, notamment l'hépatite C, et certains cancers. La maladie causée par un traitement par IFN $\alpha$  est indiscernable de l'apparition spontanée de LED et régresse lorsque le traitement est interrompu<sup>44</sup>, suggérant que l'IFN $\alpha$  joue un rôle central dans la physiopathologie du Lupus.

---

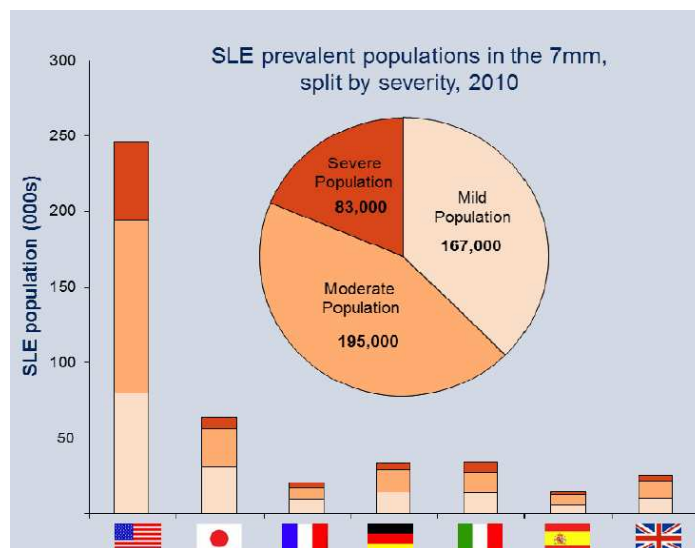
<sup>41</sup> Source : Adams et Al, Drugs 66 ;9 2006 1191-1207

<sup>42</sup> Source : NEJM 358 ; 9 Février 2008 Rahman et al

<sup>43</sup> Source : Am.J.Hum.Genet.76 :528-537,2005

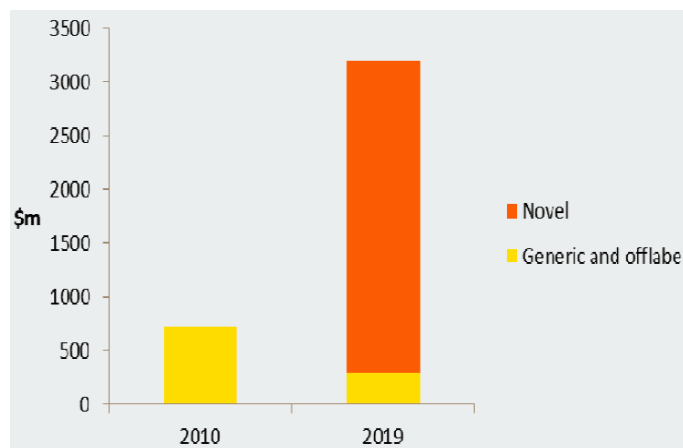
<sup>44</sup> Source : Ronnblom et Al, J intern Med,1990 227 :207

La maladie lupique est caractérisée par des rebonds et des rémissions imprévisibles et est hautement variable tant en termes de symptômes que de sévérité. Avec une telle symptomatologie imprévisible, le Lupus est souvent mal diagnostiqué; par exemple, un Lupus avec implication articulaire significative peut être confondu avec une polyarthrite rhumatoïde. Ceci explique les grandes variations dans les estimations du nombre de patients. Le CDC (« *Center For Disease Control* ») estime que le nombre de patients lupiques aux USA est compris entre 322 000 et plus d'un million<sup>45</sup>. D'autres estimations mettent le nombre de patients lupiques dans le monde industrialisé à 3 millions.



Source : NEOVACS d'après Datamonitor et Lupus Foundation of America

Bien que le traitement du Lupus ait toujours des inconvénients sérieux, discutés plus en détail ci-dessous, il y a eu des avancées significatives. Dans les années 1950, la survie 4 ans après le diagnostic était de 50%, la survie à 15 ans est maintenant estimée à 80%. Selon Datamonitor, le taux de croissance annuel moyen entre 2010 et 2019 des traitements du lupus, y compris les nouveaux traitements en cours de développements, serait de 18%.



Source : NEOVACS d'après Datamonitor

#### 6.4.1.2. Syndrome de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une pathologie immunitaire des glandes endocrines qui produisent les larmes et la salive. Les symptômes incluent une bouche sèche (xérodermie) qui peut être responsable de difficultés pour avaler, une sécheresse oculaire qui cause un inconfort visuel et une vision trouble, une sécheresse de la peau et des muqueuses. Le syndrome de Sjögren n'est pas une maladie avec

<sup>45</sup> Source : <http://www.cdc.gov/omhd/AMH/factsheets/lupus.htm>

rechute/rebond comme d'autres désordres immunitaires, les symptômes sont donc toujours présents. Bien que le symptôme typique soit la sécheresse oculaire et la sécheresse de la bouche, le syndrome de Sjögren est également responsable de dysfonctionnement d'autres organes tels que les reins, le système gastro-intestinal, les vaisseaux sanguins, les poumons, le foie, le pancréas et le système nerveux central. Les patients peuvent aussi avoir une fatigue extrême et des douleurs articulaires et risquent de développer un lymphome. Le Lupus et la polyarthrite rhumatoïde y sont fréquemment associés. Comme pour le Lupus, 90% des patients souffrant de syndrome de Sjögren sont des femmes. On estime à environ 4 millions le nombre de personnes aux Etats-Unis avec un syndrome de Sjögren seul.

#### **6.4.2. Standard actuel de prise en charge**

Jusqu'à 2011, il n'y avait pas de traitement spécifique pour le Lupus. La stratégie thérapeutique consistait donc et consiste encore à contrôler les symptômes et prévenir les rebonds. Les maladies modérées sont traitées par AINS et antipaludéens tels que le Plaquenil® (hydroxychloroquine sulfate). Une maladie plus sérieuse et les poussées sont typiquement traitées avec des corticoïdes tels que la prednisone. Cependant un traitement par corticoïde à long terme peut entraîner des effets indésirables graves et forcer les médecins à utiliser d'autres produits avec différents mécanismes d'action. Ceux-ci comprennent les DMARDs tels que le MTX et d'autres médicaments immunosuppresseurs (cyclophosphamide, agent alkylant moutarde azoté, rituximab utilisé hors AMM, un anticorps anti-CD20 qui inhibe l'activation cellulaire B et deux médicaments initialement en prévention du rejet de greffe utilisés hors AMM le Cellcept® (mycophenolate mofetil) et le Myfortic® (mycophenolate sodium) qui inhibent la prolifération cellulaire B et T). Les deux derniers médicaments anti-rejet font cependant l'objet d'un avertissement (« *Black Box Warning* ») quant au développement de lymphomes et autres cancers, une augmentation de la sensibilité aux infections, un risque de LEMP (« LeucoEncéphalite Multifocale Progressive ») et un risque d'aplasie de la lignée rouge. Le développement de Cellcept® dans le Lupus a été interrompu après l'échec d'un essai de phase III pour démontrer sa supériorité par rapport au cyclophosphamide (un immunosuppresseur utilisé hors AMM dans les glomérulopathies lupiques). D'autres médicaments de transplantation comme le tacrolimus (Prograf®) sont également à l'étude dans le Lupus, mais l'utilisation du Prograf® augmente également le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif.

Très récemment, Benlysta® (belimumab), anticorps anti-Bly, a démontré un bénéfice thérapeutique modeste mais statistiquement significatif dans le Lupus grâce à deux larges études cliniques de Phase III. Bemlysta® a reçu l'approbation de la FDA en mars 2011 et de l'EMA en juillet 2011. Sa mise sur le marché a eu lieu aux Etats-Unis en mars 2011 et le lancement dans les différents pays européens est prévu pour 2012. Ce produit est le premier approuvé dans le Lupus depuis plus de 50 ans. Il convient de noter que la FDA a décrit l'efficacité du Benlysta® comme étant « marginale ». Benlysta® est réservé aux patients souffrant de lupus avec des auto-anticorps et un fort degré d'activité (anticorps anti-ADN et taux faibles de complément) malgré un traitement de la maladie. Benlysta® est administré par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/Kg. Les trois premières injections ont lieu à deux semaines d'intervalle puis à quatre semaines d'écart.

De même, le syndrome de Sjögren est traité de manière symptomatique. Le Cevimeline (Exovac®) est enregistré pour le traitement de la xérostomie. Des larmes artificielles sont utilisées pour atténuer la sécheresse oculaire et des interventions locales peuvent être instituées pour inhiber le drainage naturel de l'œil et ainsi préserver autant que faire se peut la production résiduelle de larmes.

#### **6.4.3. Besoin médical non couvert**

##### ***6.4.3.1. Les traitements actuels posent des problèmes de toxicité et de tolérance***

Le Lupus est une maladie chronique qui nécessite souvent que les patients prennent des traitements tout au long de leur vie. Cependant, spécialement pour ceux qui souffrent des manifestations les plus sévères de la maladie, les options thérapeutiques actuelles ont souvent des effets indésirables graves. Les antipaludéens peuvent causer des faiblesses musculaires et des problèmes de la vision, bien qu'ils soient généralement faiblement toxiques et peuvent également toucher la santé cardiovasculaire, problème particulier pour les patients lupiques. Les corticostéroïdes sont associés à un syndrome de Cushing, un

adénome de l'hypophyse, une prise de poids, un diabète, une ostéoporose et de l'hypertension. Ces effets secondaires sont dose et durée de traitement dépendants et ils touchent particulièrement les patients avec une maladie plus sévère.

Clairement les traitements par immunothérapie passive entraînent un risque d'infection, et en effet l'infection est l'une des causes principales de mortalité liée au Lupus, avec les maladies des reins et du cœur. Le rituximab a maintenant été identifié comme entraînant un faible risque de LEMP, qui est souvent fatale. Deux patients lupiques ont été diagnostiqués comme étant morts de cette réactivation d'une infection virale latente par le médicament. Le rituximab cible le CD20, un antigène présent sur toutes les cellules B et entraîne donc ainsi une déplétion de toutes les cellules B typiquement entre 3 et 8 mois. C'est aussi un anticorps chimérique et jusque 30% des patients développent des ADA contre la région murine, ce qui peut à la fois altérer l'efficacité et générer des réactions aux perfusions. Les données récentes des essais cliniques n'ont pas pu confirmer l'efficacité clinique du rituximab.

Le cyclophosphamide cytotoxique (Cytoxan®) était largement utilisé pour contrôler les épisodes de néphrite lupique mais était également la cause d'effets indésirables sévères incluant la nausée, la perte de cheveux, l'infertilité, la suppression de la moelle osseuse et l'augmentation du risque de cancer. Heureusement, en 2005 le mycophénolate mofetil (Cellcept®) a été identifié à la fois comme étant mieux toléré et une option plus efficace pour la néphrite lupique. Tout en étant mieux tolérés, les traitements à base de mycophénolate sont de puissants immunosuppresseurs et ont également d'autres effets indésirables potentiels, les plus notables étant la diarrhée, les vomissements et l'anémie. Le lien entre mycophénolate et LEMP est actuellement en cours d'étude. Le mycophénolate semble être moins efficace chez les patients pédiatriques et dans certains groupes ethniques.

La toxicité de Benlysta® n'est pas encore bien connue. Les effets secondaires les plus souvent rapportés dans le cadre des études cliniques étaient la diarrhée, les vomissements et de la fièvre.

#### ***6.4.3.2. Les thérapeutiques actuelles, hors Benlysta®, se concentrent sur le contrôle des symptômes et ne s'attaquent pas aux causes sous-jacentes et à la progression de la maladie***

A part Benlysta® qui est encore en phase de lancement aux Etats-Unis, avec un coût annuel de traitement de 35 000 dollar par patient par an, aucune nouvelle thérapeutique contre le Lupus n'a été enregistrée depuis plus de quarante ans et la prise en charge s'appuie fortement sur l'utilisation hors AMM de médicaments normalement prescrits dans d'autres indications. Le problème de la tolérance évoqué plus haut reflète pour partie l'évolution de médicaments indiqués pour des maladies aiguës appliqués à des maladies chroniques ou sur un mode répétitif. La toxicité est typique de celle de médicaments à large spectre d'action, qui manquent donc de spécificité. Le traitement standard est centré sur le contrôle des symptômes et des rebonds de l'activité de la maladie et ne cherche pas à cibler les causes sous-jacentes de la maladie.

Étant donné la double inadéquation des traitements actuels à la fois sur la tolérance et sur l'efficacité, il apparaît que le Lupus est un domaine avec un besoin médical non couvert important.

#### ***6.4.3.3. Il n'y a pas de traitement pour le syndrome de Sjögren***

Les options thérapeutiques pour le syndrome de Sjögren sont actuellement limitées à l'ajout de fluides exogènes, la prévention de l'élimination des fluides endogènes résiduels et la stimulation de la capacité salivaire résiduelle. Il n'y a pas de traitement qui cherche à ralentir ou stopper la progression de la maladie, une large immunosuppression étant clairement une option thérapeutique inappropriée dans cette indication.

#### **6.4.4. Options thérapeutiques en développement**

Il y a des efforts significatifs de développement de médicaments contre le Lupus, bien que cela soit un défi important à cause de l'étiologie de la maladie imparfaitement comprise et l'absence de cible validée.

NEOVACS a identifié plus de 20 projets parmi lesquels les plus avancés reposent sur la déplétion des cellules B (rituximab et ocrelizumab, tous les deux contre CD20), la modulation de l'activité des cellules B (epratuzumab contre CD22) ou l'inhibition de l'activation des cellules B (TACI). Le rituximab est déjà largement utilisé hors AMM dans la néphrite lupique bien que les résultats d'essais cliniques ont été mitigés. Immunomedics et UCB ont récemment dévoilé des données de phase IIb prometteuses pour leur médicament anti-lupique epratuzumab et ont annoncé le lancement d'une étude de Phase III. Les stratégies touchant la régulation des cellules T (e.g. Abatacept, et Lupuzor), inhibant l'IFN $\alpha$  (e.g. MEDI-545 de AstraZeneca Medimmune et rontalizumab de Genentech, des mAbs totalement humain), se liant à la B7-Related Protein (AMG 557 de Amgen) sont également explorées.

De plus, il y a des efforts pour utiliser la transplantation de cellules souches dans le contexte du Lupus, en utilisant des techniques développées de manière originale pour toucher les cancers hématologiques. Ces techniques ont remporté certains succès (jusqu'à 50% de rémission), mais ont été associées dans certains cas à une mortalité importante.

#### 6.4.5. IFN $\alpha$ comme cible dans le Lupus: rationnel

Il y a des preuves importantes que l'IFN $\alpha$  soit un élément causal clé dans la pathogénie du Lupus. Il joue un rôle dans l'activation des cellules T auto-réactives<sup>46</sup> et induit la formation d'anticorps anti-ADN et anti-nucléaires. Il est également impliqué dans l'étiologie d'autres désordres auto-immuns tels que le psoriasis, le diabète et le syndrome de Sjögren. Dans le cas spécifique du Lupus, la preuve de cette association inclut les taux élevés d'IFN $\alpha$  dans le sérum des patients lupiques avec une maladie active et une expression préférentielle aux lésions cutanées<sup>47</sup>. De plus les patients lupiques présentent une expression de gènes induisant IFN $\alpha$ <sup>48</sup>.

Ce rôle causal est confirmé par le fait que les patients traités avec IFN $\alpha$  pour une hépatite C ou un cancer développent occasionnellement des auto-anticorps et une maladie similaire au Lupus qui régresse si le traitement est interrompu. Chez la souris sensible au Lupus, une déficience en récepteurs à IFN $\alpha$  est associée à une réduction des symptômes du Lupus<sup>49</sup> et de la mortalité liée. Mathias et al. ont démontré que de l'IFN $\alpha$  délivré par un adéno-vecteur est suffisant pour induire un Lupus chez des souris prédisposées au Lupus<sup>50</sup>.

L'analyse génétique montre que le variant génétique lié à la production et à l'effet de type I de l'IFN $\alpha$  contribue substantiellement au risque de LED<sup>51</sup> « *le risque des variants ne cause pas seulement l'augmentation sérique de l'activité ou de la sensibilité à l'IFN $\alpha$  mais également à une maladie phénotypiquement plus sévère* »<sup>52</sup>. En outre, bien que les données soient issues d'essais en phase précoce, il apparaît que l'administration de mAb contre IFN $\alpha$  soulage les symptômes lupiques et impacte les bio-marqueurs de l'activité de la maladie<sup>53</sup>.

NEOVACS a identifié deux autres sociétés (Roche/Genentech, AZ/Medimmune) qui ont retenu l'IFN  $\alpha$  comme cible pour le traitement du Lupus. Elles travaillent sur l'immunothérapie passive à base d'anticorps monoclonal (mAb) contrairement à l'approche active de NEOVACS. Les premières données publiées sur ces produits indiquent qu'ils ont une activité sur la signature interféron. Il semble que NovoNordisk qui développait également un mAb anti-IFN $\alpha$  en ait abandonné le développement.

#### 6.4.6. IFN $\alpha$ -Kinoïde: données clés de tolérance

Il y a de bons modèles animaux pour étudier la tolérance de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. Les souris immunisées avec un IFN $\alpha$ -Kinoïde murin n'ont pas exprimé de toxicité. Chez les animaux suivis 12 mois, aucun niveau

---

<sup>46</sup> Source : Pascual et al, Curr Opin Immun, 2006 18 :676-682 / Moser et al, Genes and Immunity

<sup>47</sup> Source : Farhas et Al, Am J Pathol 159 :237

<sup>48</sup> Source : Sigurdsson et al, Am. J. Hum. Genet. 76:528-537, 2005

<sup>49</sup> Source : Santiago-Raber et al 2003

<sup>50</sup> Source : The Journal of immunology, 2005,174 : 2499-2506, Mathian et al

<sup>51</sup> Source : Moser et al, Genes and Immunity 2009,1-7

<sup>52</sup> Source : Rönnblom et al, Curr Opin Rheumatol. 11 juin 2009

<sup>53</sup> Source : Yao et al : Arthritis and Rheumatism, Juin 2009



inhabituel d'infection virale n'a été observé. La réponse immunitaire induite par les Kinoïdes est transitoire, avec un pic à 3 semaines après l'immunisation et un retour à l'état basal après 3 mois.

Les anticorps contre l'IFN $\alpha$ -Kinoïde humain ont une réaction croisée avec l'IFN $\alpha$  simien, faisant du singe un bon modèle animal. Une étude toxicologique à long terme chez le singe n'a pas montré de toxicité et aucune infection virale inhabituelle.

Les cultures de splénocytes d'animaux montrent que les Kinoïdes n'induisent pas de réponse cellulaire à l'IFN $\alpha$  : les splénocytes stimulés in vitro avec l'IFN $\alpha$  ne produisent pas de cellules T, IL2 ou IFN $\gamma$ .

Une précédente génération de produit (utilisant un IFN $\alpha$  non conjugué délivré avec un adjuvant) a également été largement étudiée par NEOVACS chez les patients infectés par le VIH, avec plus de 200 sujets ayant participé. Certains d'entre eux ont reçu des doses tous les 3 mois pendant une période allant jusqu'à 30 mois<sup>54</sup>. Encore une fois, aucun événement indésirable matériel n'a été noté dans la population de cette étude. Point particulier, il n'y a pas eu de réactivation d'infections virales latentes. Les posologies utilisées étaient significativement plus élevées (500 $\mu$ g pour la dose de charge, 250 $\mu$ g pour la dose d'entretien) que ce qui est actuellement prévu pour les essais cliniques avec les Kinoïdes pour les patients lupiques.

Pour résumer, NEOVACS a une large base de données expérimentales pour confirmer la tolérance de l'immunothérapie active de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde.

L'utilité et la sécurité de cette approche sont confirmées par l'émergence naturelle d'anticorps chez l'adulte sain contre l'IFN $\alpha$ . Chez 200 donneurs de sang testés, tous ont présenté des anticorps qui inhibent l'activité antivirale par le test A549<sup>55</sup>, suggérant peut-être que le système immunitaire humoral joue un rôle dans la régulation de cette cytokine.

#### **6.4.7. IFN $\alpha$ -Kinoïde: données clés d'efficacité**

##### ***6.4.7.1. L'IFN $\alpha$ -Kinoïde est immunogène et génère une réponse neutralisante contre tous les sous-types d'IFN $\alpha$***

NEOVACS a pu étudier les anticorps anti-IFN $\alpha$  humains grâce à l'utilisation de souris transgéniques huIFN $\alpha$ . Ces souris tolèrent immunologiquement l'IFN $\alpha$ -Kinoïde humain et, lorsqu'immunisées avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde humain, développent des anticorps anti-IFN $\alpha$  humain.

De manière importante, NEOVACS a démontré que la réponse polyclonale chez la souris transgénique huIFN $\alpha$  au Kinoïde humain a neutralisé l'activité contre les 13 sous-types d'IFN $\alpha$ , avec un degré d'activité en fonction de l'homologie de l'acide aminé avec l'IFN $\alpha_{2b}$  qui est utilisé pour fabriquer le Kinoïde. La large activité neutralisante peut donner un avantage aux Kinoïdes sur les approches basées sur l'immunothérapie passive (mAbs) qui ne peuvent pas avoir d'activité contre tous les sous-types d'IFN $\alpha$ . Les anticorps polyclonaux ont également été testés contre l'IFN $\alpha$  dans les sérums obtenus à partir de patients lupiques et neutralisaient l'activité IFN $\alpha$ . De plus, et ceci est primordial au niveau de la tolérance du traitement, il n'y a pas d'activité neutralisante contre l'IFN $\beta$  ou l'IFN $\gamma$ , ce qui préserve les fonctions importantes de ces cytokines. Ces données ont été présentées à l'ACR 2009 (« *American College of Rheumatology* ») à Philadelphie en Octobre 2009.

#### **6.4.8. La Preuve de concept a été apportée dans un modèle de souris lupique**

NEOVACS a apporté la preuve préclinique du concept dans un modèle de maladie lupique. Le modèle développé par Mathian et al<sup>56</sup>, dans lequel les souris NZB/W prédisposées au Lupus sont stimulées avec un adénovirus modifié pour exprimer l'IFN $\alpha$ , a été utilisé.

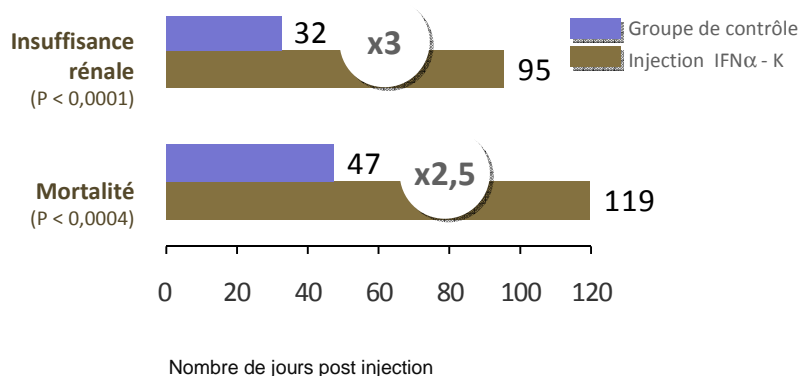
<sup>54</sup> Source : Gringeri et al, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 20pp 358-370

<sup>55</sup> Source : Ross et al. Clin Exp Immunol, 1990, 82 :57-62

<sup>56</sup> Source : The Journal of Immunology, 2005, 174 : 2499-2506, Mathian et al

Plusieurs groupes de souris étaient étudiés : Certaines étaient immunisées avec les Kinoïdes alors que d'autres recevaient différents produits : IFN $\alpha_{2b}$  simplement inactivé mais non couplé à la KLH, d'autres recevaient de la KLH seule alors qu'un groupe ne recevait que l'excipient (PBS). Chez la souris recevant soit le placebo (PBS) soit l'IFN $\alpha_{2b}$  inactivé sans KLH, l'adénovirus accélérât le processus pathologique avec un début rapide des symptômes du Lupus (protéinurie et lésion rénale) chez toutes les souris et le décès à 80 jours. Comparativement, la moitié des souris immunisées avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde avait survécu au 119<sup>ème</sup> jour et la moitié de ces souris (c'est-à-dire une sur quatre en analyse ITT (« Intent To Treat »)) ne présentait ni protéinurie ni signe histologique de néphrite tels que des dépôts glomérulaires. Toutes les souris immunisées avec les Kinoïdes qui sont mortes avaient des niveaux d'anticorps inférieurs à 800, contrairement aux survivantes chez qui ce titre était supérieur à 800. Il pourrait donc y avoir un seuil minimal de protection. Il convient de préciser que les souris immunisées avec KLH seul présentaient également une survie améliorée quoique substantiellement inférieure au groupe immunisé par les Kinoïdes, et que toutes sont mortes du Lupus sauf une. Ceci peut être dû à l'activation par le KLH du système immunitaire inné, qui dans ce cas apporte une aide à l'approche par immunothérapie active.

L'IFN $\alpha$ -Kinoïde a également montré qu'il induisait une forte réponse anticorps neutralisants, mais aucune réponse cellulaire T à la cytokine n'a été détectée. De manière importante, des résultats similaires, c'est-à-dire une forte réponse anticorps et une absence de réponse cellulaire anti-cytokine, ont été observés avec les TNF $\alpha$ -Kinoïde et VEGF-Kinoïde<sup>57</sup>.



Source : NEOVACS - Une preuve préclinique de concept apportée dans un modèle de souris lupique

#### 6.4.9. Résultats cliniques

NEOVACS a mené en 2011 une étude de Phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde chez des patients souffrant de lupus. Il s'agissait d'une étude de phase I/II, IFN-K-001, menée avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde, sur 28 patients. C'est une étude randomisée en double aveugle, comprenant quatre niveaux de dose (30, 60, 120 et 240 mcg). Le produit était injecté aux jours 0, 7, 28 plus une quatrième injection au jour 84 pour la moitié des patients. Tous les patients inclus souffraient d'un lupus léger à modéré (indice SLEDAI<sup>58</sup> compris entre 4 et 10). La répartition selon les doses était : 4 patients ont reçu la dose de 30 mcg, dont un placebo ; 8 patients par groupe ont reçu les autres doses dont 2 du placebo. Ainsi, parmi les 28 patients de l'étude, 7 patients ont reçu du placebo

##### 6.4.9.1. Confirmation de la très bonne tolérance du produit

Les données aujourd'hui disponibles à plus de trois mois et 15 mois pour certains patients confirment le très bon profil d'innocuité de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. Seul un cas de poussée de lupus a été considéré comme un effet secondaire majeur associé aux Kinoïdes. Cependant, la patiente avait arrêté son traitement de

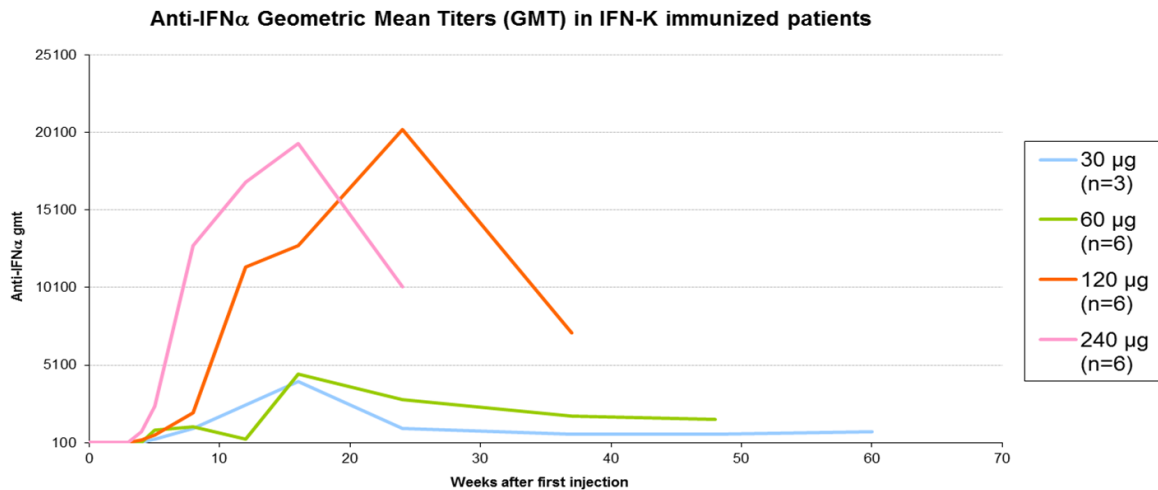
<sup>57</sup> Source : PNAS 2006/Vol 103/51/pp19442-19447, Le Buanec et al/ PNAS 22 janvier 2009 Zagury et al/ Haghiri F.R et al., PNAS 2007, 104 (8), 2837-2842

<sup>58</sup> Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

corticostéroïdes deux jours après sa première injection de Kinoïdes sans en référer au médecin responsable de l'étude. En conséquence, la patiente a dû être retirée de l'étude.

#### 6.4.9.2. L'IFN $\alpha$ -Kinoïde est immunogène

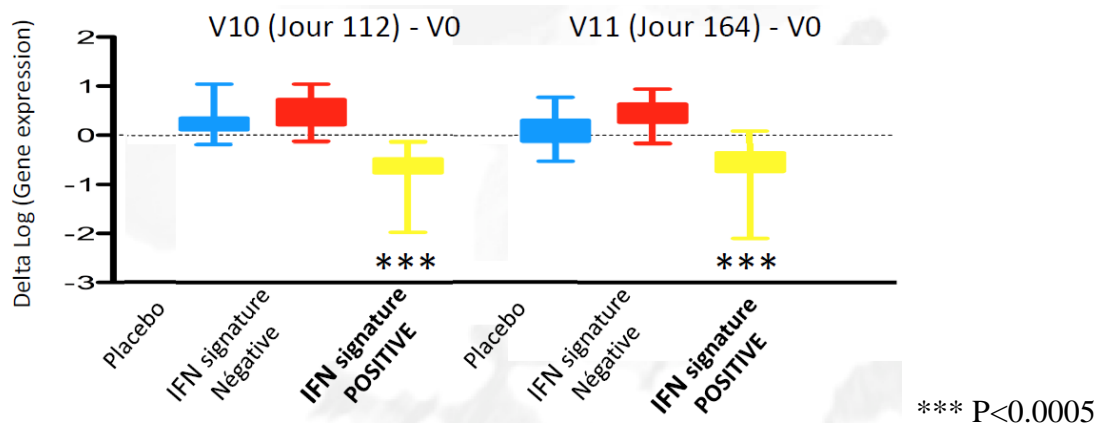
100% des patients ayant reçu de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde ont développé des anticorps anti-IFN $\alpha$ . Il a été noté que les titres étaient les plus élevés avec les doses de 120 et 240 mcg et que l'apparition des anticorps était la plus précoce avec ces deux doses.



Source : NEOVACS- Taux d'anticorps anti-IFN selon les doses administrées, moyennes géométriques

#### 6.4.9.3. Les anticorps anti-IFN $\alpha$ liés à l'administration de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde ont une action importante sur plusieurs marqueurs de la maladie

Une diminution des gènes surexprimés et identifiés comme étant liés au lupus est clairement observée, confirmant ainsi l'activité des anticorps anti-IFN $\alpha$  induits grâce à l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. Il existe également un « effet-dose », puisqu'une corrélation a été établie entre la dose d'IFN $\alpha$ -Kinoïde injectée, le taux d'anticorps anti-IFN $\alpha$  induits et la réduction constatée de la surexpression des gènes suivis.



Source : NEOVACS - Différence d'évolution de l'expression de 250 gènes liés au lupus

Une analyse a été réalisée sur un marqueur biologique reconnu comme étant un bon indicateur de la gravité de la maladie : le complément C3, dont la baisse du taux traduit la sévérité du lupus. Il a été

démontré une corrélation significative ( $p=0,04$ ) entre les taux d'anticorps anti-IFN $\alpha$  et la remontée du taux de C3.

De même, les anticorps anti-ADN sont un facteur prédictif d'aggravation du lupus. Chez les patients ayant développé des anticorps anti-IFN $\alpha$ , il a été mis en évidence une association positive entre diminution de la surexpression des gènes liés au lupus et diminution des taux d'auto-anticorps anti-ADN.

#### 6.4.10. Plans de développement clinique et réglementaires

Ces résultats sont considérés comme très prometteurs et ont été retenus par le Comité de Sélection de l'ACR pour une présentation orale lors de son congrès en novembre 2011 à Chicago.

La prochaine étape du développement clinique sera une étude de Phase IIb dont le protocole est actuellement en cours de discussion avec un panel d'experts internationaux. Les critères d'évaluation seront l'efficacité clinique ainsi que transcriptomique et biologique de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde.

La mise en place de cette étude dépendra de la disponibilité de Kinoïde fabriqué selon les normes cGMP. L'analyse d'un lot d'IFN $\alpha$ -Kinoïde produit en 2010 pour être utilisé dans cette étude a révélé un potentiel problème dû au conditionnement. Les travaux sont en cours pour déterminer si ce lot peut être administré à l'homme. La fabrication d'un nouveau lot est déjà programmée pour pallier à l'éventualité de la non-utilisation du lot précédemment cité. Ceci pourrait entraîner un retard dans la mise en place de l'étude jusqu'au premier trimestre 2013.

#### 6.4.11. Taille et croissance du marché actuel

On estime que la valeur du marché des médicaments anti-lupiques sur les 7 marchés principaux était de 330 millions de dollars en 2007. La taille de ce marché reflète le fait que tous les produits enregistrés pour une utilisation dans le Lupus sont génériques. Les nouveaux médicaments, utilisés hors AMM, pourraient représenter une meilleure base d'analyse commerciale potentielle. Les ventes de Cellcept® de Roche ont augmenté de un milliard de dollars en 2005 à 2 milliards de dollars en 2008 montrant une croissance de 13% dans les années les plus récentes. Cellcept® était initialement indiqué en 1995 pour prévenir le rejet de greffe. Il est probable que l'essentiel de sa croissance provienne d'utilisation hors AMM comme par exemple la néphrite lupique. Le Rituxan®, un autre immunosuppresseur fréquemment prescrit hors AMM, génère 4,6 milliards de dollars de ventes en 2007 pour toutes ses indications, dont 125 millions de dollars pourraient venir d'une utilisation hors AMM pour le Lupus<sup>59</sup>.

Un second moyen d'évaluer l'opportunité est de regarder le nombre de patients, étant donné le besoin médical non couvert. D'après les hypothèses de la Société, si l'utilisation du médicament était limitée à ceux qui ont une forme active de la maladie, une population d'environ 500 000 personnes sur les 7 marchés pharmaceutiques principaux recevant une thérapie biologique avec un coût annuel de 10 000 dollars par patient (au prix de vente le plus bas pour une nouvelle molécule biologique) pourrait générer un marché de 5 milliards de dollars par an, selon NEOVACS.

Le Lupus et le syndrome de Sjögren sont tous deux des domaines avec un besoin médical non couvert très important. Un certain nombre de thérapies biologiques sont en cours de développement, mais NEOVACS est la seule société avec une immunothérapie active dans ces indications. La cible IFN $\alpha$  est fortement impliquée dans la pathogénie de la maladie et a attiré trois autres sociétés qui explorent l'approche d'immunothérapie passive (mAbs). NEOVACS a construit un dossier pré-clinique solide et obtenu des résultats cliniques très prometteurs lors d'une étude de Phase I/II. Les thérapies actuelles contre le Lupus sont insuffisantes et ne couvrent pas les besoins médicaux, et le pipeline de développement est principalement composé de produits biologiques. Par rapport aux autres développements biologiques, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde pourrait avoir les avantages suivants :

- large réponse polyclonale, maximisant l'effet par rapport aux approches monoclonales ;
- absence de risque de résistance au traitement à cause des ADA ;
- faible ou absence d'immunosuppression large basée sur les études disponibles à ce jour ;
- rythme des injections moins fréquent, améliorant le confort et réduisant les coûts de traitement ;
- faible coût du produit.

---

<sup>59</sup> Source: Nature Reviews in Drug Discovery, Volume 8, 2009

## 6.5. PRESENTATION DU VEGF-KINOÏDE

### 6.5.1. Revue des maladies ciblées par le blocage du VEGF

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une protéine clé dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) à partir de vaisseaux sanguins existants. L'importance de son rôle est confirmée par l'absence de viabilité de fœtus d'animaux déficitaires en VEGF, et par le fait que la protéine est fortement homologue parmi les mammifères, et même quelques insectes.

#### 6.5.1.1. *Cancer*

Chez l'adulte sain, excepté chez la femme enceinte, la vascularisation est largement quiescente, et les niveaux de VEGF circulants sont bas. Des taux plus élevés seront trouvés sur le site d'une blessure comme faisant partie du processus de cicatrisation. Cependant une angiogénèse anormale est un des caractères clés des tumeurs cancéreuses solides, avec le VEGF comme l'un des principaux déclencheurs. Les tumeurs solides représentent 85% des causes de mortalité liée au cancer. Une fois qu'une tumeur a atteint une taille de 2mm, elle ne peut plus détourner les nutriments et l'oxygène dont elle a besoin pour accompagner sa croissance. La tumeur exprime alors des protéines pro-angiogéniques, dont on pense que la plus importante d'entre elles est le VEGF qui incite les cellules à fabriquer des vaisseaux pour alimenter la tumeur. Ainsi des forts taux de VEGF sont associés à la plupart voire à toutes les tumeurs cancéreuses solides. L'angiogénèse et les hauts niveaux de VEGF sont également partie intégrante de la maladie biologique dans la plupart des cancers hématologiques. De hauts niveaux de VEGF sont associés à un mauvais pronostic dans ces maladies.

Dans le cancer on pense que la thérapie anti-angiogénique, via le blocage du VEGF, doit fonctionner par trois mécanismes : 1) en inhibant l'angiogénèse tumorale, les cellules tumorales sont alors privées d'oxygène et de nutriments et meurent ; 2) en normalisant la vascularisation tumorale (c'est-à-dire en réduisant les fuites) l'apport des médicaments tels que les chimiothérapies cytotoxiques à la tumeur est amélioré ; 3) certaines tumeurs cellulaires peuvent nécessiter du VEGF pour survivre et ainsi le blocage du VEGF est directement cytotoxique pour de telles cellules. De plus, le VEGF-A peut également contribuer à l'inhibition de cellules de maturation dendritiques et ainsi à l'échappement immunitaire des cellules cancéreuses.

Comme stratégie thérapeutique, l'anti-angiogénèse présente de nombreux atouts :

- Elle cible des cellules non tumorales et donc génétiquement stables, rendant moins facile un échappement par mutation.
- Etant donné le rôle limité du VEGF chez l'adulte, il ne devrait y avoir qu'une toxicité faible.

Les thérapeutiques anti-angiogénèse actuelles sont enregistrées aux Etats-Unis et au sein de l'Union Européenne pour le cancer colorectal métastatique, le cancer du sein métastatique, le cancer pulmonaire métastatique non à petites cellules, le glioblastome, le carcinome cellulaire rénal et les tumeurs stromales gastrointestinales. Additionnés, ces cancers tuent environ 27 000 personnes par an aux Etats-Unis, soit près de la moitié de la mortalité annuelle des cancers. Pour chaque thérapeutique il y a un programme d'essais cliniques coûteux pour explorer de nouvelles indications, différentes utilisations en combinaisons avec d'autres produits et différentes situations dans les standards de prise en charge. En juillet 2009, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) indiquait 541 études en cours avec bevacizumab, 179 avec sunitinib et 208 avec sorafenib.

#### 6.5.1.2. *Ophthalmologie*

Une seconde application majeure des thérapeutiques anti-angiogénèse est l'ophtalmologie.

La cause de perte de vision la plus commune est le développement avec l'âge de la dégénérescence maculaire. Il y a deux formes de DMLA, atrophique ou sèche et exsudative ou humide.

La DMLA sèche est causée par une dégénérescence progressive des cellules de la macula.

La DMLA humide est une maladie de vascularisation excessive et qui fuit dans la choroïde de l'œil. La DMLA humide a souvent un début rapide et peut vite aboutir à une perte sévère de la vision. La DMLA est une maladie avec une prévalence élevée, identique au nombre global de cancer, qui touche environ 10 millions de personnes aux USA. La DMLA « sèche » compte pour 85 à 90% des cas, notamment les cas les plus modérés, et est à progression lente. On estime qu'il y a 1,5 millions de personnes avec une DMLA humide aux USA avec 200 000 nouveaux diagnostics par an et 500 000 au total dans les pays développés. Bien que la DMLA humide ne touche qu'une minorité des malades, elle présente une forme sévère chez les deux tiers d'entre eux et peut entraîner une perte de la vision.

En plus de la DMLA humide, l'anti-angiogénèse est explorée comme option thérapeutique dans d'autres troubles ophtalmologiques où une vascularisation anormale joue un rôle causal tels que la rétinopathie diabétique et la myopie pathologique<sup>60</sup>.

## **6.5.2. Standards actuels de prise en charge**

### **6.5.2.1. Oncologie**

Les standards de prise en charge des cancers varient en fonction de chaque cancer, du stade de la maladie, de la réponse du patient, et de nombreux autres facteurs. Au cours des cinq dernières années, l'anti-angiogénèse est devenue un composant clé des stratégies thérapeutiques pour beaucoup de cancers.

Il y a deux types d'anti-angiogénèse thérapeutique actuellement utilisés pour le cancer. L'un est un anticorps monoclonal humanisé, bevacizumab (Avastin®), qui se fixe sur le VEGF-A ; le second type inclut des petites molécules (TKI) qui inhibent des enzymes spécifiques appelées tyrosines Kinases. En bloquant ces enzymes, les TKI peuvent diminuer la croissance et la dissémination du cancer. Des exemples de TKIs comprennent sunitinib (Sutent®) et sorafenib (Nexavar®). Bevacizumab est typiquement utilisé en combinaison avec des chimiothérapies. En comparaison, les TKIs sont utilisées en monothérapie et ne sont pas toujours efficaces lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres chimiothérapies.

Bevacizumab tient son effet uniquement du mécanisme de blocage du VEGF et représente ainsi un comparateur direct pour le VEGF-Kinoïde de NEOVACS. Il est actuellement enregistré aux États-Unis et au sein de l'Union Européenne pour le cancer métastatique colorectal, le cancer pulmonaire métastatique non à petites cellules, aux États-Unis pour le glioblastome et au sein de l'Union Européenne pour le carcinome cellulaire rénal. Bevacizumab est délivré en perfusion IV, généralement toutes les deux semaines. Les posologies vont de 5 à 15 mg/kg

### **6.5.2.2. Dégénérescence maculaire liée à l'Age**

La prise en charge standard pour la DMLA humide a évolué rapidement. Avant 2000, la photocoagulation laser était la seule option thérapeutique.

En 2000, la FDA a approuvé la thérapie photo-dynamique (PDT), par laquelle un médicament activé par la lumière, le verteporfin (Visudyne®) est délivré en perfusion intraveineuse dans le bras. Une fois absorbé par la fuite vasculaire dans l'œil, le médicament est activé par une lumière laser froide et détruit les vaisseaux sanguins non souhaités. Pour être efficace ce procédé nécessite d'être répété plusieurs fois et, même en cas de succès, un retraitement est nécessaire après 3 à 5 ans chez environ 50% des patients. Finalement, PDT était uniquement indiqué comme thérapeutique appropriée pour environ 25% des cas de DMLA humide.

Ni la photo-coagulation laser ni la thérapie photo-dynamique ne restaurent la perte de vision : au mieux ils préviennent de nouvelles pertes de vision ou ralentissent le taux de détérioration.

---

<sup>60</sup> Source : Wakabayashi et al, AmJ ophtalm 8 Juillet 2009

En 2004, la FDA a approuvé le premier composé anti-VEGF pour une utilisation ophtalmologique, le pegaptanib, (Macugen®), un aptamer qui se fixe sélectivement sur le VEGF. Contrairement au PDT, pegaptanib peut être utilisé dans toutes les formes de DMLA humide, et permet non seulement d'arrêter l'évolution de la maladie mais peut aussi restaurer partiellement la vision perdue. En 2006, la FDA a enregistré ranibizumab (Lucentis®), un fragment d'anticorps qui se fixe sur le VEGF, pour les DMLA humides ce qui permet de restaurer la vision perdue. Basé sur une efficacité matériellement supérieure, le ranibizumab est maintenant beaucoup plus largement prescrit que pegaptanib<sup>61</sup>. Bevacizumab est également largement utilisé hors AMM dans cette indication sur le rationnel d'un coût beaucoup plus faible que ranibizumab. Le *National Eye Institute* soutient une étude qui compare les deux produits avec deux régimes thérapeutiques différents dans la DMLA humide, dont on attend les résultats en 2010.

### **6.5.3. Besoin médical non couvert : Cancer**

#### ***6.5.3.1. Alors que le blocage du VEGF comme mécanisme d'action montre des gains relativement modestes sur la survie, il représente toujours un traitement important pour certains cancers.***

Le cancer est une maladie complexe et les stratégies thérapeutiques avancent par gains modestes plus que par ruptures. En se basant sur les résultats cliniques du bevacizumab disponibles à ce jour, l'augmentation de survie cumulée pour la moyenne des patients est de 4,7 mois dans le cancer colorectal métastatique<sup>62</sup>. Le bénéfice en termes de survie dans le NSCLC était de 2 mois et aucun bénéfice sur la survie n'a été observé dans le cancer du sein métastatique alors qu'une diminution de la tumeur était observée. Néanmoins, Avastin® est toujours considéré comme un traitement important et ce médicament a généré des ventes de 2,7 milliards de dollars en 2008 aux Etats-Unis uniquement, en croissance de 17% par rapport à 2007 (2,3 milliards de dollars)

Les cellules cancéreuses sont capables d'échapper à la pression des anti-angiogénèse dirigés par anticorps monoclonaux au cours du temps. Dans les expériences précliniques, NEOVACS a démontré que chez l'animal traité avec VEGF-Kinoïde ou bevacizumab, l'échappement tumoral paraît plus rapide pour les animaux traités par bevacizumab, ce qui pourrait être dû à l'unique épitope VEGF que cible le mAb. Ceci contraste avec le VEGF-Kinoïde qui génère une réponse polyclonale contre des cibles multiples.

#### ***6.5.3.2. Les anticorps monoclonaux anti-VEGF bloquent l'action physiologique du VEGF***

Les effets indésirables des traitements VEGF avec bevacizumab incluent le saignement, l'hypertension, le retard de cicatrisation et la perforation intestinale jusqu'à 2,4% des patients<sup>63</sup>. La perforation intestinale a un taux de mortalité qui excède 20% et du coup le bevacizumab fait l'objet d'un avertissement (*Black Box warning*) imposé par la FDA. Ces effets secondaires sont probablement dus à la suppression de l'effet physiologique du VEGF, chose moins susceptible d'arriver avec le VEGF-Kinoïde de NEOVACS compte tenu de la plus faible avidité de la réponse polyclonale.

#### ***6.5.3.3. Le traitement par anticorps VEGF est très coûteux***

On estime qu'un traitement par bevacizumab coûte entre 43 000 et 55 000 dollars, et jusqu'à 100 000 dollars par an<sup>64</sup>. En conjonction avec le gain de survie relativement modeste consécutif au traitement avec ce produit, cela a conduit les assureurs et les systèmes de santé nationaux à se poser la question du remboursement de ce médicament, de restreindre l'accès ou de majorer la part de financement par le patient. Les agents à large spectre sunitinib et sorafenib sont également très coûteux : avec sunitinib par exemple, le coût rapporté est d'environ 40 000 dollars par an.

<sup>61</sup> Source : <http://www.macular.org/lucentis.html>

<sup>62</sup> Source : NEJM 350 ;2406- 8 juin 2004 Meyer et al

<sup>63</sup> Source : <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>

<sup>64</sup> NYT Berenson 15 février 2006

#### **6.5.3.4. *Le traitement par anticorps VEGF nécessite une délivrance chronique de dose élevée dans le cas d'une hospitalisation***

Bevacizumab est administré tous les 14 jours en perfusion intraveineuse nécessitant pour le patient d'aller à la clinique ou chez son médecin. La perfusion prend jusqu'à 90 minutes avec les posologies recommandées de 5 à 15mg/kg.

#### **6.5.4. *Besoin médical non couvert : DMLA***

##### **6.5.4.1. *Les traitements actuels nécessitent de fréquentes injections intraoculaires***

Ranibizumab est délivré en injection intraoculaire dans l'humeur vitrée de l'œil. Le rythme de traitement recommandé est d'une injection mensuelle pendant deux ans. Ainsi, un patient qui suit le traitement recommandé reçoit 24 injections dans l'œil. Ces injections sont désagréables, peuvent être douloureuses et impliquent des coûts significatifs d'administration puisqu'elles sont faites par un ophtalmologue. Le VEGF-Kinoïde de NEOVACS est délivré en injection intramusculaire.

##### **6.5.4.2. *Le traitement par anticorps VEGF est très coûteux***

Les coûts du Ranibizumab dépassent 2400 dollars par injection. Chez un patient suivant le traitement prévu pendant deux ans, le coût total de traitement de 57 600 dollars.

#### **6.5.5. *Options thérapeutiques en développement***

Selon la base de données de l'industrie, au moins 13 sociétés ont des candidats médicaments en développement qui utilisent le blocage du VEGF comme mécanisme d'action principal. De plus, comme mentionné plus haut, Genentech/Roche a un programme substantiel d'élargissement des indications pour bevacizumab dans le cancer, ainsi que des essais d'évaluation du ranibizumab dans d'autres indications ophtalmologiques. Cependant le pipeline est dominé par les petites molécules TKIs, et les indications de cancer, avec deux sociétés menant des stratégies basées sur les siRNA en ophtalmologie. A part NEOVACS, il n'y a qu'une grande molécule en développement, le VEGF Trap de Regeneron dans le cancer (avec Sanofi Aventis) et en ophtalmologie (avec Bayer). NEOVACS est la seule société conduisant une approche d'immunothérapie active.

#### **6.5.6. *VEGF- Kinoïde: données clés de tolérance***

Le VEGF-Kinoïde a été testé dans de multiples modèles animaux de cancer et de DMLA, démontrant un excellent profil de tolérance<sup>65</sup>.

Comme pour les autres Kinoïdes candidats médicaments, la réponse immunitaire aux Kinoïdes est puissante mais transitoire, avec des pics de niveaux d'anticorps de 7 à 30 jours après l'immunisation et une diminution de 50% du pic après 2 mois. De plus chez la souris immunisée avec le VEGF-Kinoïde murin, aucune réponse immunitaire cellulaire n'a été détectée soit par prolifération de cellules T soit par sécrétion d'IFN $\gamma$ .

La réponse immunitaire polyclonale au VEGF-Kinoïde a une plus faible avidité que les autres anti-VEGF pour son récepteur ou que le bevacizumab pour le VEGF. Il est donc plausible que l'immunisation avec le VEGF-Kinoïde pourrait éviter des effets indésirables de l'immunothérapie passive probablement consécutifs à la suppression de la fonction physiologique naturelle du VEGF.

---

<sup>65</sup> Source : Haghiri F.R. et al., PNAS, 2007, 104 (8), 2837-2842



### 6.5.7. VEGF-Kinoïde: données clés d'efficacité

#### 6.5.7.1. *Preuve du concept VEGF-Kinoïde sur des modèles animaux cancéreux*

NEOVACS a démontré l'immunogénicité et l'efficacité des Kinoïdes standard dans des modèles animaux de cancer et de DMLA.

Le sérum de souris immunisées avec le VEGF-Kinoïde murin montre une activité biologique *in vitro*. Il inhibe spécifiquement la croissance des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine et inhibe aussi la fixation du VEGF murin sur son récepteur FLK-1.

Dans un modèle de tumeur métastatique de souris<sup>66</sup>, les souris immunisées avec le VEGF-Kinoïde développaient beaucoup moins de métastases pulmonaires que les animaux-contrôles quatre semaines après l'injection des cellules CT26 de carcinome colique dans la veine caudale. Chez les animaux traités qui ont néanmoins développé des métastases, l'infiltration tumorale était beaucoup plus petite tandis que les souris contrôle avaient des tumeurs beaucoup plus grandes et mieux vascularisées.

Le modèle A673 de rhabdomyosarcome est un système expérimental validé pour l'évaluation de l'impact de candidats médicaments anti-angiogénèse, incluant le bevacizumab<sup>67</sup>. A673 est un modèle attractif parce que ce type de tumeur exprime un haut niveau de VEGF. Dans ce modèle, NEOVACS a comparé l'inhibition d'une tumeur xénogrefe chez une souris « nude » avec deux doses de bevacizumab à celle observée chez des souris recevant des anticorps purifiés de souris immunisées avec un VEGF-Kinoïde humain. Tous les groupes de traitement présentaient une inhibition significative de la tumeur par NCI standard (>42%). Cependant, alors que les tumeurs du groupe bevacizumab montraient la preuve d'un échappement à l'effet du traitement, le groupe traité par anticorps polyclonaux contre VEGF montrait un contrôle tumoral supérieur au cours du temps.

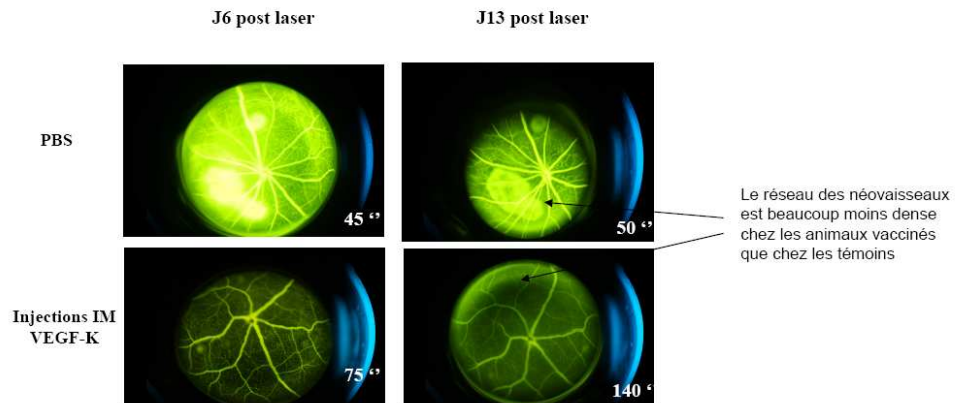
NEOVACS a également comparé le VEGF-Kinoïde au bevacizumab dans un troisième modèle de cancer, le modèle HT29 de xénogrefe de carcinome colique chez des souris NOD SCID. Cette lignée de tumeur cellulaire exprime moins de VEGF que la lignée A673. En conjonction avec du paclitaxel, l'IgG purifié d'animaux immunisés avec le VEGF-Kinoïde montrait une capacité significative d'inhibition tumorale à un niveau comparable à bevacizumab. De plus, un phénomène suggérant un échappement au traitement a été observée chez la souris ayant reçu du bevacizumab. En tant que monoclonal, bevacizumab ne reconnaît qu'un seul épitope sur le VEGF humain, ce qui peut expliquer pourquoi un échappement tumoral apparaît plus rapidement pour les animaux traités par bevacizumab.

#### 6.5.7.2. *Preuve du concept VEGF-Kinoïde dans un modèle animal de DMLA*

NEOVACS a également testé le VEGF-Kinoïde dans un modèle validé de souris avec DMLA, qui implique l'utilisation d'un laser pour induire des lésions de la choroïde et une néovascularisation. Comme avec les immunisations Kinoïdes, mais contrairement aux autres inhibiteurs de l'angiogénèse ophtalmique, la voie d'administration est intramusculaire et non intraoculaire. Les animaux traités par Kinoïdes présentaient une amélioration significative des symptômes comparativement au contrôle non traité (à vérifier), basés à la fois sur l'évaluation angiographique et sur l'histologie. NEOVACS pense que les premiers résultats sont très encourageants et permettent d'autres études dans cette indication. Ces données ont été présentées à l'EVER en Slovénie en septembre 2009 et seront publiées dans *Acta Ophthalmologica*. Cette recherche avait reçu un support financier de l'association Rétina France.

<sup>66</sup> Source : Nature Medicine Novembre 2002 Niethammer et al

<sup>67</sup> Source : Presta et al, Cancer Res 1997 57 : 4593-4599



Source : NEOVACS - Les injections intramusculaires du VEGF-Kinoïde protègent l'œil de la néovascularisation

### 6.5.8. Taille et croissance du marché actuel

L'anti-angiogenèse est une stratégie thérapeutique relativement nouvelle, avec les premiers produits obtenant une AMM en 2004. Le marché des produits centrés sur ce mécanisme et le VEGF est actuellement dominé par les deux médicaments à base d'anticorps de Genentech/Roche, bevacizumab (Avastin) dans le cancer, et ranibizumab (Lucentis®) dans la DMLA. En 2008, les ventes mondiales d'Avastin dépassaient 4Mds\$ alors que son équivalent pour Lucentis® était de 1,8 milliards de dollars. En évaluant la perspective de cette classe thérapeutique, il serait important de prendre deux autres facteurs en considération. Premièrement, ces deux produits sont loin d'être matures : ils ont tous les deux affiché 20% de croissance d'un trimestre à l'autre en Q4 2008, s'expliquant à la fois par des extensions d'indication et l'acceptation grandissante des médecins et des financeurs. Deuxièmement, la démographie devrait accompagner la croissance de la demande pour les traitements des cancers d'une population vieillissante, voire même plus pour la DMLA. Etant donné ce que le BMJ (« *British Medical Journal* ») a baptisé « l'épidémie de vieillissement » dans les pays développés, l'accessibilité, plutôt que d'être une demande ou un besoin sous-jacent, pourrait être le défi le plus important.

### 6.5.9. VEGF-Kinoïde: synthèse et positionnement compétitif

L'inhibition du VEGF, et par conséquent l'antiangiogenèse, est un mécanisme d'action thérapeutique récent mais maintenant complètement validé à la fois pour le cancer et les désordres ophtalmiques causés par une néovascularisation. L'immunothérapie passive domine actuellement le marché.

NEOVACS est la seule société poursuivant une approche d'immunothérapie active contre le VEGF. La société a présenté les données précliniques preuves du concept pour son VEGF-Kinoïde dans de multiples modèles animaux de cancer et un modèle animal de DMLA. NEOVACS a également montré que son VEGF-Kinoïde a une efficacité au moins équivalente au bevacizumab dans deux modèles précliniques de cancer.

Comme pour les autres Kinoïdes, l'immunothérapie active a les avantages potentiels suivants :

- Administration moins fréquente, avec à la fois une moindre contrainte et un bénéfice de coût d'administration ;
- Absence de risque de résistance due aux ADAs ;
- Coûts de traitement réduits.

Des travaux d'optimisation de la formulation humaine devront être entrepris avant de lancer les études précliniques nécessaires à la mise en place d'études cliniques.

La Société a dû définir en fonction de ses ressources humaines et financières des priorités dans le cadre du développement de ses candidats-médicaments. Dans ce cadre-là, la Société a décidé de geler le programme de développement du VEGF-Kinoïde et de chercher un partenaire pour prendre le relai.

## 6.6. AUTRES PRODUITS

Le potentiel de la plateforme NEOVACS est vaste et peut être utilisé pour créer des Kinoïdes contre chaque cytokine thérapeutiquement pertinente. Ainsi, Datamonitor a recensé plus de 20 cibles (hors TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$  et VEGF) contre lesquelles des anticorps monoclonaux sont en développement clinique avancé, à savoir en Phase III ou en pré-enregistrement. Ce sont autant de cibles potentielles validées que NEOVACS pourrait inclure dans ces programmes de R&D.

Par exemple, un autre Kinoïde, dirigé contre l'IL4, a été testé dans un modèle d'allergie et les résultats ont été publiés en 2007 dans *Vaccine*. Le développement de ce produit n'est pas allé au-delà de cet essai de « Preuve de Concept » pour des raisons financières.

NEOVACS possède également dans son portefeuille de produits le Tat Toxoid, antigène vaccinal thérapeutique dirigé contre la protéine Tat du virus HIV, qui a fait l'objet d'essais cliniques et dont le développement a été suspendu suite à l'arrêt de l'accord de partenariat avec Sanofi-Aventis en 2007 et au recentrage stratégique sur les Kinoïdes.

## 6.7. FABRICATION

### 6.7.1. Revue de la composition et de la fabrication des Kinoïdes

Les Kinoïdes intègrent 3 composants majeurs :

- La cytokine visée, provenant de fabricants reconnus
- Une protéine porteuse, *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH), ou l'une de ses sous-unités, qui sert de support à la cytokine et recrute les cellules T helper qui sont essentielles pour activer les cellules B réactives à l'auto-antigène et casser ainsi la tolérance
- un adjuvant, Montanide ISA 51

#### 6.7.1.1. *Keyhole Limpet Hemocyanin*

La KLH est une hémocyanine extraite de la lymphe d'un mollusque gastéropode marin *Megathura crenulata*. La KLH est un ingrédient pharmaceutique bien connu qui a été intégré à beaucoup d'études cliniques : une récente recherche dans [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) montrait 83 essais de ce type. C'est le sujet d'un dossier soumis à la FDA et approuvé pour une utilisation clinique comme un stimulant immunitaire dans le traitement du cancer de la vessie aux Pays-Bas, en Corée du Sud et en Australie. Il est fourni par Sigma Aldrich. La lymphe vient d'animaux de culture permettant ainsi de contrôler les patelles et leur environnement. Tous les animaux sont marqués, offrant une bonne traçabilité, l'alimentation utilisée pour les animaux est sans éléments mammifères et l'eau de mer des aquariums est irradiée par UV, ce qui évite tout problème d'encéphalite spongiforme bovine/encéphalite spongiforme transmissible (BSE/TSE).

NEOVACS travaille également avec une sous-unité de KLH qui est fournie par STELLAR BIOTECHNOLOGIES Inc, un fournisseur travaillant selon les normes de GMP. Cette sous-unité est fabriquée à partir de lymphe ayant la même origine que celle décrite ci-dessus.

#### 6.7.1.2. *Adjuvant*

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il est fabriqué selon les normes de BPF par SEPPIC, une filiale de chimie fine du groupe AIR LIQUIDE, et est le sujet d'un dossier déposé auprès de la FDA aux USA.

### **6.7.1.3. Construction du candidat médicament TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$ -Kinoïde consiste en du TNF $\alpha$  humain conjugué à la KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide.

NEOVACS a mené un effort de développement substantiel et y a associé un développement analytique avec trois objectifs majeurs :

- Avoir un processus qui peut assurer de façon fiable et répétée qu'il n'y a pas d'activité TNF $\alpha$  résiduelle dans la préparation (obtenir une inactivation complète) ;
- Maximiser l'immunogénicité et la préservation des épitopes pertinents dans leur conformation native,
- Avoir des outils pour caractériser la molécule finale qui résulte de la conjugaison du TNF $\alpha$  sur KLH.

La Société pense avoir accumulé suffisamment de savoir-faire sur ces sujets, ce qui a été validé par l'autorisation de mener un essai clinique de Phase II dans différents pays tels que la France, la Suisse et l'Afrique du Sud.

### **6.7.1.4. Construction du candidat produit IFN $\alpha$**

L'IFN $\alpha$ -Kinoïde de NEOVACS consiste en la conjugaison d'un IFN $\alpha_{2b}$  recombinant humain fixé sur une sous-unité de la KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide., le procédé de fabrication et les composés sont les mêmes que pour le TNF $\alpha$ -Kinoïde.

### **6.7.1.5. Construction du candidat médicament VEGF**

Le VEGF-Kinoïde de NEOVACS consiste en la conjugaison de VEGF humain à une sous-unité de KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide.

Autrement, les procédures de fabrication, incluant l'inactivation des cytokines sont comparables à celles mises en œuvre pour les autres candidats produits Kinoïde.

## **7. ORGANIGRAMME**

### **7.1. ORGANISATION DU GROUPE**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne fait pas partie d'un groupe.

### **7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne détient ni filiale, ni participation.

## 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

### 8.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES

La Société sous-loue à la société HYBRIGENICS les locaux situés au 3/5 impasse Reille - 75014 Paris, d'une surface totale de 782,50 m<sup>2</sup>. Le bail commercial portant sur ces locaux a été conclu le 27 novembre 2009 pour une durée qui a commencé à courir le 1<sup>er</sup> décembre 2009 pour expirer le 29 novembre 2018, avec faculté pour la Société seule de faire cesser le bail au 29 novembre 2012 ou au 29 novembre 2015. Le montant du loyer annuel assumé par NEOVACS a été de 239 445 euros au cours de l'exercice 2011.

Bailleur	Adresse	Nature du bail	Surface	Date d'entrée en vigueur	Echéance	Loyers 2011 (charges incluses)
Hybrigenics	3/5 impasse Reille 75014 Paris	Bail commercial	782,50 m <sup>2</sup>	1 <sup>er</sup> décembre 2009	29 novembre 2018	288 743

### 8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Les activités de recherche et développement exposent la Société aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et la contraignent à des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur.

Dans les programmes de recherche et développement la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques. En conséquence, dans les pays où la Société opère, elle est soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses. La Société se conforme à ces réglementations.

## 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE

Le présent chapitre est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de NEOVACS. La Société ne possède pas de filiale et n'établit, par conséquent, pas de comptes consolidés mais seulement des comptes sociaux en normes françaises.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du présent document de référence.

Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de référence. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des états financiers pour les exercices clos au 31 décembre 2011 et au 31 décembre 2010, dont les annexes font partie intégrantes, et qui sont présentés au chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

### 9.1. PRINCIPAUX PRODUITS ET CHARGES DE LA SOCIETE NEOVACS

L'activité principale de NEOVACS est la recherche et le développement dans le domaine des biotechnologies et plus particulièrement dans le développement de produits d'immunothérapie permettant de combattre des pathologies telles que les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, ...), certains cancers et le lupus.

Les efforts de la Société se concentrent exclusivement sur le développement des 2 produits suivants :

- le TNF $\alpha$ -Kinoïde ;
- l'IFN $\alpha$ -Kinoïde.

Les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources de la Société, permettant des progrès notables dans la validation de la plateforme technologique et sont présentées plus en détail dans le chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de référence.

La Société consacre une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des demandes de brevet au niveau international.

Le modèle de développement de la Société est de développer ses produits jusqu'à un stade où ils puissent être licenciés à des partenaires, grands laboratoires pharmaceutiques, capables d'en assurer l'exploitation industrielle. Les premiers revenus d'exploitation de la Société interviendront donc à la signature de tels contrats de licence, lorsque les produits arriveront aux étapes-clés où les accords de licence généreront des revenus et lors de la commercialisation effective de ces produits par les partenaires.

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes importantes, puisque la recherche et le développement de ses produits ont nécessité des besoins financiers croissants, sans enregistrement de revenus d'exploitation. Toutes les charges de recherche et développement sont comptabilisées en charges d'exploitation de l'exercice sur lequel elles sont encourues.

Les comptes de NEOVACS ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de commerce (articles L 123-12 à L 123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la réglementation Comptable).

#### 9.1.1. Produits d'exploitation

NEOVACS étant en phase de recherche et développement, elle n'a réalisé aucun chiffre d'affaires. Aucune commercialisation n'est prévue à court terme. Le financement des programmes de recherche a été assuré par les fonds propres de la Société, provenant de levées de fonds réalisées auprès de ses principaux

actionnaires (les fonds gérés par Truffle Capital, Novartis Venture Fund et OTC Asset Management), par des subventions pour la recherche et des avances remboursables accordées par OSEO Innovation ainsi que par les fonds levés au moment de l'introduction en bourse de NEOVACS sur le marché NYSE-Alternext Paris et dans le cadre d'opérations de placement privés.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2011, les produits d'exploitation se sont élevés à 391 616 euros constitués principalement par la réception de subventions d'exploitation s'élevant à 363 898 euros, correspondant au franchissement de l'étape clé 2 du projet OSEO-ISI « TRACKER ». Aucune subvention n'avait été acquise sur l'exercice 2010.

### **9.1.2. Charges d'exploitation**

Au cours de l'exercice 2011, les charges d'exploitation se sont élevées à 10 595 110 euros contre 10 055 777 euros pour l'exercice précédent (+5,4%), correspondant pour l'essentiel (7 720 925 euros en 2011 contre 8 060 085 euros en 2010) aux frais de recherche de la Société qui sont comptabilisés en charges de l'exercice. Ces activités de recherche se sont concentrées autour principalement des différentes études cliniques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn à partir du TNF $\alpha$ -Kinoïde (étude de Phase IIa pour la polyarthrite rhumatoïde - étude de Phase I/II puis de Phase II pour la maladie de Crohn) et du traitement du lupus à partir de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde (étude de Phase I/II).

Les charges totales d'exploitation supportées par la Société pour développer ses candidats médicaments à partir de sa plateforme technologique Kinoïdes, sont notamment :

- les traitements et salaires pour un montant de 1 679 199 euros contre 1 705 147 euros pour l'exercice précédent ;
- les charges sociales pour un montant de 717 862 euros contre 809 111 euros pour l'exercice précédent ;
- les achats de matières premières et autres approvisionnements pour un montant de 436 336 euros contre 639 154 euros pour l'exercice précédent ;
- les autres achats et charges externes, correspondant essentiellement aux coûts des études cliniques conduites, pour un montant de 7 605 830 euros contre 6 783 856 euros pour l'exercice précédent.

Le résultat d'exploitation ressort pour l'exercice à -10 203 494 euros pour l'exercice 2011 contre -10 038 655 euros pour l'exercice précédent.

### **9.1.3. Résultat financier**

Le résultat financier de l'exercice 2011 est principalement constitué de la charge d'intérêts sur avances remboursables OSEO (105 327 euros), de l'impact négatif de la variation de la provision pour risques et charges (19 275 euros), des intérêts produits par les comptes à terme (108 972 euros) et de la reprise de dépréciation des actions propres (19 174 euros).

Le résultat financier de l'exercice 2010 est principalement constitué des intérêts sur emprunt obligataire (119 629 euros) et sur avances remboursables OSEO (44 824 euros) et de l'impact négatif de la variation de la provision pour risques et charges (100 435 euros).

Le résultat financier 2011 fait ainsi apparaître un bénéfice de 5 338 euros, contre une perte de 238 504 euros en 2010.

### **9.1.4. Résultat exceptionnel**

Le résultat exceptionnel de NEOVACS est constitué notamment des plus ou moins-values sur cession d'actions propres dans le cadre du contrat de liquidité (2010 et 2011), et pour 2011 du solde de l'avance remboursable OSEO (450 000 euros) suite au constat d'échec du projet de développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF. Le résultat exceptionnel 2010 et 2011 s'élève ainsi respectivement à - 21 914 euros et 487 794 euros.



### 9.1.5. Résultat net de l'exercice

La Société a opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »). Le dispositif CIR consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en résultat sur la ligne « Impôts sur les bénéfices » correspond au produit du CIR. Pour l'exercice 2011, il s'élève à 1 596 322 euros. La Société a reçu le paiement du CIR 2010 pour un montant égal à ce qui avait été comptabilisé en compte de résultat de l'exercice 2010, soit 1 315 786 euros.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose NEOVACS s'établissent à 51 332 080 euros au 31 décembre 2011 ; ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

La perte de l'exercice 2011 s'est élevée à 8 114 040 euros contre une perte de 8 983 287 euros au 31 décembre 2010

## 9.2. PRINCIPAUX ELEMENTS BILANTIELS DE LA SOCIETE NEOVACS

### 9.2.1. Principaux éléments de l'actif

Au 31 décembre 2011, le total de bilan de la Société s'élevait à 13 241 575 euros.

L'actif immobilisé d'un montant de 451 561 euros correspondait à :

- des immobilisations corporelles (140 239 euros) : installations techniques, matériels, outillages industriels, matériels de bureau ... ;
- des brevets, licences et logiciels (15 504 euros) ;
- des immobilisations financières (295 818 euros) : 24 432 actions NEOVACS acquises dans le cadre du contrat de liquidité pour leur prix d'acquisition, dépôts de garantie et solde des sommes versées en numéraire pour la mise en œuvre du contrat de liquidité.

Les 12 612 437 euros restants au bilan à l'actif circulant représentaient principalement :

- des créances (1 834 191 euros) : principalement le CIR 2011 (1 596 322 euros) ;
- de la trésorerie et des équivalents de trésorerie (10 588 371 euros) : valeurs mobilières de placement (1 873 275 euros), instruments de trésorerie (Comptes à terme pour un montant de 8 500 000 euros) et des disponibilités (215 096 euros).

Au cours de l'exercice 2011, le total de bilan a augmenté de 21,0% en passant de 10 943 894 euros au 31 décembre 2010 à 13 241 575 euros au 31 décembre 2011.

L'actif immobilisé a augmenté de 17,3%, consécutivement à la forte hausse des immobilisations financières liées au contrat de liquidité mis en œuvre sur les actions de la Société, les immobilisations incorporelles et corporelles étant quant à elles relativement stables.

L'actif circulant a augmenté de 21,3% pour s'établir à 12 612 437 euros au 31 décembre 2011 (contre 10 400 788 euros à la clôture précédente) principalement sous l'effet :

- de l'augmentation de la trésorerie de la Société consécutive aux différentes augmentations de capital réalisées en 2011 pour un produit net total de 9 914 190,48 euros ;
- de l'augmentation du CIR (1 596 322 euros en 2011 contre 1 315 786 euros en 2010), comptabilisé en créance sur l'Etat.

### 9.2.2. Principaux éléments du passif

Sur les 10 943 894 euros de total de bilan au 31 décembre 2010, les capitaux propres représentaient 6 345 197 euros se décomposant en :

- 40 782 545 euros de capital et de primes d'émission consécutifs aux diverses augmentations de capital réalisées par NEOVACS depuis sa création ;
- - 25 454 060 euros de report à nouveau ;
- une perte pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 de 8 983 287 euros.

S'ajoutaient à ces capitaux propres, essentiellement :

- 2 194 467 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation, et
- 1 527 831 euros de dettes d'exploitation (fournisseurs, fiscales et sociales, sur immobilisations) et 718 064 euros de dettes financières.

Au 31 décembre 2011, le total de bilan de la Société s'élevait à 13 241 575 euros. Ce total se compose principalement de :

- 50 700 835 euros de capital et de prime d'émission, soit une hausse de l'ordre de 10 millions d'euros par rapport à la clôture de l'exercice 2010, consécutive aux augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice 2011 ;
- - 42 551 388 euros de pertes 2011 et de report à nouveau négatif ;
- 2 678 502 euros d'avances remboursables consenties par OSEO Innovation ;
- 1 370 315 euros de dettes aux fournisseurs et comptes rattachés et 865 764 euros de dettes financières.

## 10. TRESORERIE ET CAPITAUX

### 10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIETE

Données en euros	31 décembre 2011	31 décembre 2010
Capitaux propres	8 149 447	6 345 197
Autres Fonds Propres - Avances conditionnées	2 678 502	2 194 467
Dette financière brute	865 794	718 064
Trésorerie et équivalents de trésorerie	10 588 371	8 377 546
<b>Endettement financier net</b>	<b>- 9 722 577</b>	<b>- 7 659 482</b>
<b>Endettement financier net sur capitaux propres</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>

### 10.2. FLUX DE TRESORERIE

Données en euros	2011 (12 mois)	2010 (12 mois)
Résultat net	- 8 114 040	- 8 983 287
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	- 8 627 308	- 8 097 995
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements	- 68 311	- 306 620
Flux de trésorerie résultant des opérations de financement	10 877 325	14 471 965
Variation de trésorerie et des équivalents de trésorerie	2 181 706	6 067 350
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	8 351 091	2 283 741
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	10 532 797	8 351 091

### 10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

#### 10.3.1. Dettes Bancaires

Jusqu'à présent, la Société a financé ses investissements grâce à ses fonds propres ou quasi-fonds propres provenant de levées de capitaux successives réalisées auprès de ses actionnaires, des subventions et avances remboursables accordées par OSEO Innovation et des augmentations de capital réalisées dans le cadre de l'introduction de la Société sur le marché Alternext Paris de NYSE-Euronext et dans le cadre d'opérations réservées ou de placements privés.

Par conséquent, la Société ne dispose pas de ressources financières de type bancaire compte tenu de la nature même de ses activités, les emprunts et dettes financières divers figurant au bilan à la clôture 2011 correspondant aux intérêts courus sur avances remboursables OSEO Innovation et à une dette envers la société DEBIOPHARM.

	31/12/2011	31/12/2010
Prêt DEBIOPHARM	658 111 €	639 795 €
OSEO Avance remboursable	25 000 €	0 €
OSEO-ISI « TRACKER » intérêts courus	179 129 €	73 802 €
<b>TOTAL</b>	<b>862 240 €</b>	<b>713 597 €</b>

NEOVACS a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société DEBIOPHARM. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (658 111 € au 31

décembre 2011). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF $\alpha$ , il a été porté au passif du bilan.

OSEO-ANVAR a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnée pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance versée sur présentation de justificatifs de dépenses à hauteur de 600 000 € seulement au total. Le 11 septembre 2011, NEOVACS a fait état de l'échec de ce programme et de son souhait de ne pas recevoir le solde de l'avance. En conséquence, par courrier en date du 22 septembre 2011, OSEO a pris acte de ce constat d'échec et a établi un nouvel échéancier de remboursement sur la base d'une somme forfaitaire contractuelle de 150 000 €, à savoir :

- 125 000 € au plus tard le 30 septembre 2011 ;
- 25 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.

Au 31 décembre 2010, cette avance était comptabilisée sous la rubrique Avance conditionnées. Elle a été totalement reclassée sous la rubrique « Dettes financières » au cours de l'exercice 2011.

Au 31 décembre 2011, l'avance à rembourser au titre de ce projet s'élève à 25 000 €. La première échéance de 125 000 € a été remboursée conformément à l'échéancier, et 450 000 € ont été comptabilisés en produits exceptionnels au cours de l'exercice 2011.

Les avances remboursables consenties par OSEO ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors des avances accordées pour le projet OSEO-ISI « TRACKER » qui portent intérêt au taux annuel de 4,59%. Au titre de l'exercice 2011, 105 327 euros d'intérêts ont été comptabilisés en charges.

### 10.3.2. Dettes en crédit-bail

Bénéficiaire	Banque	Début	Échéance	Périodicité	31/12/2011	1 an	1 à 5 ans	à + 5 ans
NEOVACS	GE Capital	10/10/2011	01/10/2016	Trimestrielle	92 110,00 €	15 860,00 €	63 440,00 €	12 810,00 €
NEOVACS	Lease Plan	18/11/2008	18/11/2012	Mensuelle	8 204,79 €	8 204,79 €		
NEOVACS	Lease Plan	28/11/2010	26/10/2014	Mensuelle	21 146,00 €	7 463,16 €	13 683,46 €	
<b>Total CBI</b>					<b>121 460,79 €</b>	<b>31 527,95 €</b>	<b>77 123,46 €</b>	<b>12 810,00 €</b>

### 10.3.3. Obligations convertibles

L'assemblée générale des actionnaires et le Conseil d'administration de NEOVACS agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution d'obligations convertibles en actions (OCA) comme suit :

- 4.082 OCA émises et attribuées par le conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'assemblée générale du 2 septembre 2009, avec une maturité au 31 décembre 2010. Les 4.082 OCA pouvaient être converties en actions jusqu'au 31 mars 2011 dans la mesure où la période de conversion des OCA est de 3 mois à compter de la date de maturité des OCA. Toutefois les OCA pouvaient être converties avant cette date en cas d'introduction en bourse de la Société.
- 5.418 OCA émises et attribuées par le conseil d'administration du 12 janvier 2010 agissant sur délégation de l'assemblée générale du 2 septembre 2009, avec une maturité au 31 décembre 2010. Les 5.418 OCA pouvaient être converties en actions jusqu'au 31 mars 2011 dans la mesure où la période de conversion des OCA est de 3 mois à compter de la date de maturité des OCA. Toutefois les OCA pouvaient être converties avant cette date en cas d'introduction en bourse de la Société.

Suite à la première cotation des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris SA le 15 avril 2010, le conseil d'administration a constaté que les conditions de conversion des OCA étaient réunies.

La conversion des OCA a entraîné une augmentation du capital social d'un montant de 288.127,20 €, pour le porter de 1.576.385,40 € à 1.864.512,60 €. Les intérêts courus relatifs à cet emprunt ont été intégralement imputés sur la prime d'émission.

Au 31 décembre 2010, l'intégralité des 9.500 OCA émises et attribuées par le conseil d'administration ont été converties en actions ordinaires nouvelles de la Société entraînant l'extinction de la créance obligataire, principal et intérêts cumulés compris.

#### 10.3.4. Autres moyens de financement

L'exercice 2010 a été marqué par l'admission des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris le 20 avril 2010 ce qui a permis à la Société de lever un montant brut de 10.000.000 d'euros (Produit net de l'émission : 9 281 941 euros). Au cours de l'exercice 2010, NEOVACS a procédé aux opérations en capital suivantes :

- Une augmentation de capital de 63 863,55 euros pour le porter de 1 551 817,20 euros à 1 615 680,75 euros à la suite de l'exercice de 9.500 BSA-C donnant droit à 425 757 actions, constaté par le Conseil d'administration du 20 avril 2010 ;
- Une augmentation de capital de 312 695,40 euros par émission de 2 084 636 actions pour le porter de 1 615 680,75 euros à 1 928 376,15 euros, à la suite de l'admission des titres sur le marché Alternext, constatée par le Conseil d'administration du 20 avril 2010 ;
- Une augmentation de capital de 17 985 euros pour le porter de 1 928 376,15 euros à 1 946 361,15 euros à la suite de l'exercice de 1.199 bons de souscription d'actions donnant droit de souscrire à 119 900 actions ordinaires de la société, constaté par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 ;
- Une augmentation de capital de 2 389,80 euros pour le porter de 1 946 361,15 euros à 1 948 750,95 euros par émission de 15 932 actions ordinaires nouvelles, à la suite d'une décision du Conseil d'administration du 10 juin 2010.

Au cours de l'exercice 2011, NEOVACS a procédé à plusieurs augmentations de capital qui lui ont procuré un produit net total de 9 914 190,48 euros et ont permis l'amélioration de la trésorerie par rapport au 31 décembre 2010 :

- Une augmentation de capital de 37 500,00 euros pour le porter de 1 948 750,95 à 1 986 250,95 euros par émission de 250 000 actions ordinaires nouvelles de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 38 833 793,70 à 39 796 293,70 euros ;
- Une augmentation de capital de 46 875,00 euros pour le porter de 1 986 250,95 à 2 033 125,95 euros par émission de 312 500 actions ordinaires nouvelles de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 39 796 293,70 à 40 963 162,70 euros (36 256 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 285 013,65 euros pour le porter de 2 033 125,95 à 2 318 139,60 euros par émission de 1 900 091 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 40 963 162,70 à 47 830 086,26 euros (448 426,79 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 15 825,00 euros pour le porter de 2 318 139,60 à 2 333 964,60 euros par émission de 105 500 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 47 830 086,26 à 48 222 433,26 euros (13 828,00 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 5 565,30 euros pour le porter de 2 333 964,60 à 2 339 529,90 euros par émission de 37 102 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 48 222 433,26 à 48 351 707,15 euros (13 568,81 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 420,00 euros pour le porter de 2 339 529,90 à 2 339 949,90 euros par émission de 2 800 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 48 351 707,15 à 48 356 785,23 euros. Cette augmentation de capital résulte de l'exercice de 28 BCE 2003 (actions nouvelles souscrites au prix unitaire de 1,9636 €).

En outre, NEOVACS a également reçu un bulletin de souscription pour l'exercice de 10 000 BSA 2010-3 pour un montant de 4 100 euros. Le versement n'ayant pas été effectué à la clôture de l'exercice, une créance du même montant a été comptabilisée.

➤ **Tableau de synthèse des levées de fonds réalisées par NEOVACS en 2010 et 2011 :**

<b>Date</b>	<b>Nature de l'opération</b>	<b>Produit brut global</b>	<b>Prix par action</b>
20 avril 2010	Introduction en bourse sur le marché Alternext par offre au public	10 006 252,80 €	4,80 €
20 avril 2010	Exercice de BSA	63 863,55 €	0,15 €
6 mai 2010	Exercice de BSA	17 985,00 €	0,15 €
15 juin 2010	Augmentation de capital Loi TEPA	76 473,80 €	4,80 €
4 avril 2011	Augmentation de capital Debioinnovation	1 000 000,00 €	4,00 €
9 mai 2011	Augmentation de capital (Truffle Capital et OTC AM)	1 250 000,00 €	4,00 €
15 juin 2011	Augmentation de capital par placement privé	7 600 034,00 €	4,00 €
29 juin 2011	Augmentation de capital par placement privé	422 000,00 €	4,00 €
3 octobre 2011	Augmentation de capital par placement privé	148 408,00 €	4,00 €
12 décembre 2011	Exercice de BCE	5 498,08 €	1,9636 €

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2011 a été comptabilisé sur la ligne « impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 1 596 322 euros, et figure en créances pour ce même montant.

NEOVACS a reçu de la part d'OSEO Innovation au titre de l'étape clé 2 du projet « TRACKER » une avance remboursable d'un montant de 1 084 035 euros et une subvention d'un montant de 363 898 euros.

#### 10.4. RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPÉRATIONS DE L'ÉMETTEUR

Néant.

#### 10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes importantes, puisque la recherche et le développement de ses produits ont nécessité des besoins financiers croissants, sans enregistrement de revenus d'exploitation. Les principaux revenus ou sources de financement ont été générés par des augmentations de capital, par des subventions, des avances et des aides provenant d'organismes publics.

Dans le cadre du financement du projet OSEO-ISI « TRACKER », NEOVACS a obtenu des aides et/ou avances remboursables dont les versements sont conditionnés à l'atteinte d'objectifs.

L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 euros sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 euros sous forme de subventions.

NEOVACS a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 euros, comptabilisée dans la rubrique « Autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 euros, comptabilisée en résultat d'exploitation. La Société a perçu sur 2010 une avance remboursable d'un montant de 963 137 euros, comptabilisée également dans la rubrique « Autres fonds propres ». Sur 2011, NEOVACS a reçu une avance remboursable d'un montant de 1 084 035 euros, comptabilisée dans la rubrique « Autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 363 898 €, comptabilisée en résultat d'exploitation. Le solde de ces aides ne devrait pas être reçu avant 2014.

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque NEOVACS atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 euros, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF $\alpha$ -Kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions, le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées. Cette avance remboursable porte également intérêts au taux annuel de 4,59%.

NEOVACS a mis en place une stratégie de « business développement » visant à nouer un accord de partenariat avec un laboratoire pharmaceutique pour le développement d'au moins un de ses candidats médicaments développés avec la technologie Kinoïde. La Société a ainsi une personne en charge du « business développement » qui participe à de nombreuses réunions dédiées aux partenariats et a également conclu un contrat avec une banque d'affaires spécialisée dans la recherche et la mise en œuvre de partenariats. En outre, afin de sensibiliser davantage les partenaires potentiels, NEOVACS participe activement à de nombreuses conférences et publications scientifiques. A ce jour, la Société a initié un certain nombre de contacts avec des partenaires potentiels qu'elle poursuit activement.

Dans le cadre de la signature d'un contrat de licence, NEOVACS pourrait percevoir une redevance initiale (« Upfront Payment »), puis des paiements d'étapes en fonction de l'atteinte de jalons scientifiques, techniques ou cliniques (« Milestones ») et d'un partage des revenus générés par la commercialisation des produits (« Royalties »).

Les dépenses engagées à ce jour pour lesquelles la Société a reçu une facture pour les programmes de recherche sur 2012-2013 s'élèvent à 2,4 millions d'euros. Le financement sera assuré avec la trésorerie de la Société. Le montant estimé de la poursuite des programmes de recherche de la Société est de l'ordre de 25 millions d'euros pour mener à bien les études cliniques sur le TNF $\alpha$ -Kinoïde (traitement de la maladie de Crohn – Phase IIa/b ou Phase IIb/III et de la polyarthrite rhumatoïde – Phase IIb/III) et sur l'IFN $\alpha$ -Kinoïde (traitement du lupus – Phase IIb). Ce montant pourra être financé sur fonds propres, au travers le cas échéant la signature d'un partenariat avec un laboratoire pharmaceutique avec upfront payment, avec l'aide du crédit d'impôt recherche ainsi que le versement de subventions et d'avances remboursables dans le cadre du projet OSEO-ISI « TRACKER ».

## 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

### 11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans le domaine des biotechnologies et plus particulièrement dans le développement de vaccins thérapeutiques permettant de combattre des pathologies telles que les maladies auto immunes, le sida, certains cancers, ou l'allergie.

Les efforts se concentrent exclusivement sur le développement des 2 produits suivants :

- Le TNF $\alpha$ -Kinoïde qui est développé pour le traitement des maladies auto-immunes liées au TNF $\alpha$ , plus particulièrement l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn ;
- L'IFN $\alpha$ -Kinoïde qui est développé dans le traitement du Lupus.

Les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources de la Société, permettant des progrès notables dans la validation de la plateforme technologique et sont présentées en détail dans le chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de référence.

NEOVACS comptabilise ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur. La Société a ainsi pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat de la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Le montant des dépenses de recherche et développement au titre des exercices 2011, 2010 et 2009 s'établit respectivement à 7 721 K€, 8 060 K€ et 7 764 K€.

### 11.2. PROPRIETE INTELLECTUELLE

#### 11.2.1. Brevets

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, NEOVACS mène une politique stricte de protection de ses résultats de recherche.

Les produits phares de NEOVACS sont :

- le TNF $\alpha$ -Kinoïde (traitement : maladie de Crohn, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosant, arthrite psoriasique, rectocolique hémorragique) ;
- l'IFN $\alpha$ -Kinoïde (traitement : Lupus).

La forte position de NEOVACS dans l'immunothérapie active est solidement protégée par des brevets. La recherche intensive dans la technologie et les applications en a généré un grand nombre.

La propriété intellectuelle est organisée en « familles » de brevets classées par sujet. De celles-ci, cinq familles sont plus pertinentes pour la plateforme technologique Kinoïde et les candidats médicaments individuels. Le statut de ces enregistrements dans ces cinq familles est résumé dans le tableau ci-dessous. Les protections accordées incluent l'utilisation de cytokines inactivées ou de fragments de celles-ci comme immunogènes, l'application de telles constructions au traitement de troubles autoimmuns, la formulation de candidats médicaments spécifiques et leur composition.

En plus des candidats médicaments actuels, les brevets accordés couvrent de nombreuses cytokines d'intérêt potentiel.

Ainsi, les 3 candidats médicaments bénéficient d'une protection jusqu'en 2023 au moins, et dans le cas du TNF $\alpha$ -Kinoïde, le brevet déposé, s'il est accordé, prolongera la protection jusqu'en 2025.

La Société pense avoir une position dominante de propriété intellectuelle dans le domaine des immunothérapies actives visant les cytokines.



La politique de la Société est de continuer à chercher des opportunités pour protéger ses activités de recherche et ensuite la propriété intellectuelle.

Inventions (famille de brevets)	Titre	Pays désignés	Statut
WO 9222577 du 17 juin 1992 (priorité FR 9107399 du 17 juin 1991 – délivré le 17 novembre 1995)  EP 0 591 281 (délivré le 29 septembre 1999)  US 6,093,405 (délivré le 25 juillet 2000) US 6,455,045 (délivré le 24 septembre 2002)	COMPOSES IMMUNOGENES A EFFET NOTAMMENT ANTI-CYTOKINE, PROCEDE DE PREPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET KITS LES RENFERMANT (KINOID)	Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Suède, Suisse, USA	Accordé dans tous ces pays
WO 9403487 du 10 août 1993 (priorité FR 9209884 du 10 août 1992 - FR 9301628 du 12 février 1993 – délivré le 15 novembre 1996)  EP 0 656 010 (délivré le 13 juin 2001)	NOUVEAUX PEPTIDES, ANTICORPS DIRIGES CONTRE CES PEPTIDES ET MOYENS DE BLOCAGE DE CES ANTICORPS, APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET METHODES D'UTILISATION	Belgique, France, Luxembourg, Monaco, Suisse	Accordé dans tous ces pays
WO 9627389 du 7 mars 1996 (priorité FR 9502708 du 8 mars 1995 – délivré le 30 mai 1997)  EP 0 814 834 (délivré le 13 septembre 2000)  US 6,132,721 (délivré le 17 octobre 2000) US 6,200,575 (délivré le 13 mars 2001)	IMMUNOGENES DENUES DE TOXICITE DERIVANT D'UNE PROTEINE DE REGULATION RETROVIRALE, ANTICORPS, PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT	Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Chine, Corée du Sud, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Irlande, Italie, OAPI, Pays-Bas, Singapour, Suède, Suisse, USA, Vietnam	Accordé dans tous ces pays
WO 9705859 du 2 août 1996 (priorité FR 9509459 du 3 août 1995 – délivré le 24 octobre 1997)  EP 0 841 909 (délivré le 13 mars 2002)  US 6,228,890 (délivré le 8 mai 2001)	UTILISATION DE DIAMINES ALICYCLIQUES COMME IMMUNOMODULATEURS	Allemagne, Autriche, Belgique, Chine, Espagne, France, Grande- Bretagne, Irlande, Italie, Japon, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Singapour, Suisse, USA	Accordé dans tous ces pays
FR 9704875 du 21 avril 1997 (délivré le 9 juillet 1999)	POTENTIALISATION DE L'EFFET DES AGENTS PHOTOACTIVABLES PAR LE BUTYRATE ET SES DERIVES	France	Accordé en France
WO 9933346 du 14 décembre 1998 (priorité FR 9716589 du 26 décembre 1997 – délivré le 31 mars 2000)	NOUVEAUX IMMUNOGENES ANTI- RETROVIRAUX (TOXOIDES),	Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande,	Accordé dans tous ces pays

Inventions (famille de brevets)	Titre	Pays désignés	Statut
EP 1042363 (délivré le 21 juin 2006) US 6,420,141 (délivré le 16 juillet 2002)	NOUVEAUX PROCEDES DE PREPARATION ET APPLICATION A LA PREVENTION ET AU TRAITEMENT DU SIDA	France, Grande-Bretagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Suède, Suisse, USA	
WO 0003732 du 15 juin 1999 (priorité FR 9809046 du 15 juillet 1998 – délivré le 13 décembre 2002) EP 1 096 953 (délivré le 8 avril 2009) US 7,022,482 (délivré le 4 avril 2006) US 7,504,479 (délivré le 17 mars 2009)	NOUVELLES PROTEINES MODIFIEES IMMUNOGENES NON IMMUNOSUPPRESSIVES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS	Allemagne, Belgique, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Suède, Suisse, USA	Accordé dans tous ces pays
WO 0064937 du 20 avril 2000 (priorité FR 9905258 du 26 avril 1999 – délivré le 6 juin 2003) EP 1 173 481 (délivré le 26 novembre 2008) US 6,878,370 (délivré le 12 avril 2005) US 7,208,148 (délivré le 24 avril 2007)	NOUVEAUX IMMUNOGENES ANTI-VIH (TOXOIDES), NOUVEAUX PROCEDES DE PREPARATION ET APPLICATION A LA PREVENTION ET AU TRAITEMENT DU SIDA	Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Suède, Suisse, USA	Accordé dans tous ces pays
WO 0143771 du 14 décembre 2000 (priorité FR 9915825 du 15 décembre 1999 – délivré le 2 avril 2004) EP 1 237 573 (publié le 11 septembre 2002) US 7,015,016 (délivré le 21 mars 2006) US 7,351,554 (délivré le 1 <sup>er</sup> avril 2008)	UTILISATION DE PROTEINES IMMUNOGENES IMMUNOSUPPRESSIVES ET/OU ANGIOGENIQUES RENDUES INACTIVES, POUR LA PRODUCTION D'IGA SECRETOIRES	Europe, France, USA	Accordé en France et aux USA
WO 0211759 du 8 août 2001 (priorité FR 0010480 du 9 août 2000 – délivré le 26 novembre 2004) EP 1 309 343 (publié le 14 mai 2003) US 8,101,165 (délivré le 24 janvier 2012)	UTILISATION D'IMMUNOGENES POUR TRAITER OU PREVENIR AU SEIN DES TUMEURS MALIGNES LES DEREGLEMENTS IMMUNITAIRES INDUTTS PAR DES FACTEURS EXTRACELLULAIRES	Canada, Europe, France, USA	Accordé en France et aux USA
WO 03013593 du 9 août 2002 (priorité FR 0110751 du 10 août 2001 – délivré le 15 juillet 2005) EP 1 427 441 (délivré le 1 <sup>er</sup> décembre 2010)	SUPERIMMUNOGENE COMPOSITE A USAGE VACCINAL BIFONCTIONNEL POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES ASSOCIEES A UN DESORDRE TISSULAIRE STROMAL	Allemagne, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Suède, Suisse	Accordé dans tous ces pays sauf au Canada
WO 03090664 du 4 avril 2003 (priorité FR 0205173 du 24 avril 2002 -	PROCEDE DE PREPARATION D'UN	Allemagne, Australie, Autriche,	Accordé dans tous ces pays

Inventions (famille de brevets)	Titre	Pays désignés	Statut
FR 0304170 du 24 avril 2002 – délivré le 28 septembre 2007) EP 1 509 543 (délivré le 17 septembre 2008) US 7,314,629 (délivré le 1 <sup>er</sup> janvier 2008)	PRODUIT D'EXPRESSION D'UN ADN CODANT UNE PROTEINE E7 MUTEE DE HPV-16, PAR DES CELLULES DE LA LEVURE PICHIA PASTORIS	Belgique, Brésil, Canada, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Suède, Suisse, USA	sauf au Brésil et Canada

Il est par ailleurs précisé qu'aucun salarié n'a le statut d'inventeur et qu'aucune rémunération n'a donc été versée à ce titre.

En outre, plusieurs études réalisées en 2009 par des Cabinets de Conseil en Propriété Industrielle, confirment que NEOVACS dispose d'une liberté d'exploitation (« *Freedom to Operate* »), tant aux Etats-Unis qu'en Europe, quant à ses deux produits phares pour les traitements thérapeutiques visés :

1. IFN $\alpha$ -Kinoïde – Il n'existerait pas de brevet en cours susceptible de remettre en cause une exploitation du produit en Europe pour les traitements du Lupus. Aux Etats-Unis, trois brevets ont été signalés, mais sur la base d'une étude « *Freedom to Operate* » l'importation et la commercialisation du produit ne constituerait pas une contrefaçon de ces brevets américains.
2. TNF $\alpha$ -Kinoïde – Au niveau mondial, les brevets en cours susceptibles d'être bloquants seront expirés avant la date prévisionnelle d'exploitation commerciale du produit (*i.e.* 2014). Aucun autre dépôt susceptible d'être bloquant n'a été relevé pour ce qui concerne les traitements thérapeutiques visés.

Il n'existe aucune procédure d'opposition en cours pour les brevets NEOVACS, ni aucun précontentieux ou contentieux judiciaire.

### 11.2.2. Licences

- NEOVACS / SANOFI PASTEUR

Le 1<sup>er</sup> août 1999, NEOVACS et la société Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins (aujourd'hui Sanofi Pasteur) ont conclu un contrat de licence au profit de SANOFI PASTEUR sur des brevets détenus par NEOVACS dans le cadre d'un programme de recherche commun sur un vaccin contre le VIH.

En 2006, SANOFI PASTEUR a décidé de stopper ces recherches et a notifié la résiliation du contrat de licence en juillet 2006.

SANOFI PASTEUR et NEOVACS se sont alors entendues sur les modalités de cette résiliation aux fins de permettre à NEOVACS de poursuivre le développement d'un vaccin Tat/DC-Chol contre le VIH au moyen de la réalisation d'une étude clinique associant la protéine Tat purifiée avec les adjuvants DC-Chol et/ou ISA 51.

Dans ce contexte, NEOVACS et SANOFI PASTEUR ont conclu en décembre 2006 un contrat encadrant les conditions du transfert de matériel biologique et par lequel SANOFI PASTEUR accorde à NEOVACS une licence mondiale, non-exclusive et non transférable, sur le brevet DC-Chol (FR 9413606) et le brevet Tat (US 60/339,607) et leurs extensions internationales, ainsi qu'une sous-licence sur des brevets de la société Target Generics US 08/485,866 et US 07/751,873.

Ce contrat est entré en vigueur à sa date de signature et produira ses effets aussi longtemps que les brevets concernés par les licences ou la sous-licence susvisées seront en vigueur.

▪ NEOVACS / DEBIOPHARM

Le 16 juin 2005, NEOVACS et la société DEBIOPHARM ont conclu un contrat aux termes duquel NEOVACS accordait à DEBIOPHARM une licence exclusive sur le produit KLH-TNF $\alpha$ -Kinoïde.

En juin 2007, les parties ont décidé de cesser leurs recherches communes relativement à ce produit et ont formalisé au sein d'un « *Mutual Termination Agreement* » les conditions de la cessation de la licence.

Au titre de cet accord :

- les activités de DEBIOPHARM concernées sont transférées à NEOVACS ;
- l'ensemble des droits de propriété intellectuelle et savoir-faire concédés sous licence par NEOVACS à DEBIOPHARM reviennent à NEOVACS ;
- DEBIOPHARM concède à NEOVACS une licence mondiale et non-exclusive sur tout droit de propriété intellectuelle et savoir-faire à venir ;
- le matériel développé par DEBIOPHARM est transféré à NEOVACS.

En cas de « succès » d'un produit du portefeuille NEOVACS utilisant des données, des informations, des droits de propriété intellectuelle / savoir-faire à venir de DEBIOPHARM, NEOVACS remboursera, au fur et à mesure des redevances perçues, à DEBIOPHARM, le montant de l'indemnité de rupture de contrat (800 000 francs suisses) et des coûts de développement engagés par DEBIOPHARM et ce, à hauteur maximale de 9 000 000 francs suisses.

▪ NEOVACS / Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

NEOVACS a été créée en 1993 aux fins notamment de valoriser les travaux de recherche du laboratoire de physiologie cellulaire de l'UPMC.

Entre 1993 et 2003, NEOVACS et l'UPMC ont conclu une série de contrats encadrant les conditions de leur collaboration scientifique.

NEOVACS et l'UPMC ont décidé le 27 octobre 2006 de conclure un nouvel accord annulant et remplaçant l'ensemble des accords précédemment signés et dont l'objet est de fixer les obligations de NEOVACS quant à la rémunération proportionnelle dont pourra bénéficier l'UPMC en cas de revenus générés par l'exploitation par NEOVACS de savoir-faire et/ou de brevets issus de sa collaboration scientifique avec l'UPMC.

L'exploitation des brevets déposés développés conjointement avec l'UPMC et plus généralement de la technologie développée, avant le 21 décembre 2001, donnera lieu au versement par NEOVACS d'une rémunération à l'UPMC dans les conditions suivantes :

- en cas d'exploitation par NEOVACS : l'exploitation de la technologie par NEOVACS donnera lieu au reversement à l'UPMC d'une redevance de un pour cent (1%) du montant des ventes nettes annuelles ;
- en cas de licences, sous-licences ou actes ayant un effet similaire : la commission de droits d'exploitation de la technologie à des tiers tels que la licence, option sur licence, sous-licence donnera lieu au versement à l'UPMC d'une somme représentant cinq pour cent (5%) des sommes de toutes natures perçues par NEOVACS à l'exception :
  - des sommes versées par le tiers dans le but exclusif de financer les activités de développement de produits à réaliser en application du contrat d'exploitation ;
  - les remboursements par le tiers des frais de brevets engagés par NEOVACS.

### 11.2.3. Marques

La Société a déposé les noms de marque dans les pays ou zones géographiques suivantes :

Marque	Pays	Date de dépôt	Date d'enregistrement	N° de dépôt ou d'enregistrement
NEOVACS	France	08/12/1994	08/12/1994	94548226
NEOVACS	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Suisse, Chine, Allemagne, Espagne, Italie et Portugal.	17/07/1995	17/07/1995	639578
NEOVACS	Canada	23/08/1995	09/09/1998	TMA500306
NEOVACS	US	29/08/1995	09/09/1997	209411
NEOVACS	Angleterre	17/07/1995	18/10/1996	2027052
ANTIFERON	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Chine, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, Royaume Uni, Italie, Portugal, Suède et Vietnam.	18/09/1998	18/09/1998	699482
ANTIFERON	Canada	25/09/1998	03/10/2001	TMA551862
ANTIFERON	Argentine	22/09/1998	05/12/2005	2056034
ANTIFERON	Brésil	29/09/1998	07/08/2007	821107100
ANTIFERON	France	30/03/1998	30/03/1998	98725457
KINOID	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Allemagne, Espagne, Italie et Portugal.	28/12/1995	28/12/1995	648953
KINOID	France	10/07/1995	10/07/1995	95579781
KINOID	France (Renouvellement de la marque)	24/05/2005	23/12/2005	95579781
KINOID	Canada	09/01/1996	22/01/1999	TMA507300

### 11.2.4. Nom de domaines

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

- « neovacs.fr » créé le 30 juillet 2008
- « neovacs.com » créé le 3 juin 2003

## 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

### 12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Se référer au paragraphe 20.8 « Changement significatif de la situation financière ou commerciale ».

### 12.2. EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Se référer aux paragraphes 6.1.1 « NEOVACS : un acteur majeur dans le domaine des maladies auto-immunes », 6.3 « Présentation du TNF $\alpha$ -Kinoïde », 6.4 « Présentation de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde » et 6.5 « Présentation du VEGF-Kinoïde » du présent document de référence où sont présentées les données épidémiologiques des pathologies visées par les Kinoïdes de NEOVACS ainsi que, pour certaines d'entre elles, les évolutions et les tailles de marché attendues.

NEOVACS a mis en place une stratégie de « business développement » visant à nouer un accord de partenariat avec un laboratoire pharmaceutique pour le développement d'au moins un de ses candidats médicaments développés avec la technologie Kinoïde. Celle-ci comprend des publications scientifiques, des conférences, la participation à des réunions de partenariat et la sensibilisation de partenaires potentiels.

Ces activités ont deux objectifs : premièrement, sensibiliser les partenaires potentiels à la technologie de NEOVACS et deuxièmement établir des relations avec des partenaires potentiels stratégiques.

Actuellement, les tendances de l'industrie pharmaceutique semblent favorables avec de nombreuses signatures d'accords de licences en 2011. La possibilité de signature d'un accord de partenariat est soutenue par deux facteurs de l'industrie :

- tout d'abord parmi les domaines thérapeutiques, presque toutes les grandes entreprises pharmaceutiques ont déclaré un intérêt dans l'inflammation et l'auto-immunité. Par conséquent, NEOVACS a le plus grand nombre possible de partenaires potentiels.
- deuxièmement, de nombreuses grandes entreprises pharmaceutiques accordent de l'intérêt aux sociétés de biotechnologie pour développer leur portefeuille de produit.

### **13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE**

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfice.

## 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

La Société est organisée sous forme d'une société anonyme à conseil d'administration. Les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées.

### 14.1. COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE

#### 14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les administrateurs sont les suivants :

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date d'enregistrement du document de référence
M. Jean-Jacques Bertrand	<u>1<sup>ère</sup> nomination :</u> 28 mai 2003  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Président du Conseil d'administration	- Président du Conseil de Surveillance de GUERBET - Président du Conseil d'administration du CA BRIVISTE - Administrateur de la FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE	- Président du Conseil de Surveillance de CYTHERIS jusqu'en 2010
M. Guy-Charles Fanneau de La Horie	<u>1<sup>ère</sup> nomination :</u> 28 mai 2003  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur  Directeur Général	- Membre du Conseil de Surveillance de REPROPHARM	- Administrateur de NANOBLOTIX jusqu'en 2006 - Administrateur d'ALLIED HEALTH jusqu'en 2008 - Membre du Conseil de Surveillance de SANTEVET jusqu'en 2011



Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date d'enregistrement du document de référence
M. Daniel Zagury	<u>1<sup>ère</sup> nomination :</u> 7 juin 1995*  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Administrateur	- Gérant de l'EUURL MEDECINE ET INNOVATION	
Truffle Capital représenté par Dr. Philippe Pouletty	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 24 juillet 2007  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Président du Conseil d'Administration de BMD SA (Philippe Pouletty)</li> <li>- Président du Conseil d'Administration de DEINOVE SA (Philippe Pouletty)</li> <li>- Président et administrateur de SPLICOS SAS (Philippe Pouletty)</li> <li>- Administrateur de THERACLION SA (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de CARMAT SA (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de PHARNEXT SAS (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de PLASMAPRIME SAS (Truffle Capital)</li> <li>- Directeur Général et Administrateur de TRUFFLE CAPITAL SAS (Philippe Pouletty)</li> <li>- Administrateur de VEXIM SA (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de WITTYCELL SAS (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de IMMUNE TARGETING SYSTEMS LTD (Royaume-Uni) (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de SYMETIS (Suisse) (Truffle Capital)</li> <li>- Administrateur de MYOPOWERS (Suisse) (Truffle Capital)</li> <li>- Membre du Conseil de Surveillance de INNATE PHARMA SA (Philippe Pouletty)</li> <li>- Administrateur de FRANCE BIOTECH (Association Loi 1901)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrateur jusqu'en 2008 : CONJUCHEM BIOTECHNOLOGIES Inc. (Canada)</li> <li>- Administrateur jusqu'en 2007 : DRUGABUSE SCIENCES SAS</li> <li>- Président 2001 à 2009 - FRANCE BIOTECH</li> <li>- Membre du Conseil de Surveillance de CYTOMICS SA jusqu'en décembre 2010 (en liquidation judiciaire)</li> </ul>

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date d'enregistrement du document de référence
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 13 décembre 2007  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrateur de SUPERTEC</li> <li>- Administrateur de TROPHOS</li> <li>- Membre du Conseil de Surveillance de CAPSULE</li> <li>- Membre du Conseil de Surveillance de L4 Logistics</li> <li>- Membre du Conseil de Surveillance de RBS</li> </ul>	Néant
M. Michel Finance	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 15 novembre 2010  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Administrateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Directeur Général de BMD SA</li> <li>- Président du Conseil d'administrateur et Directeur Général de HOLDING INCUBATRICE BIOTECHNOLOGIE SA</li> <li>- Président de ZOPHIS SAS</li> <li>- Président de BIODIVERSITY SAS</li> <li>- Administrateur de CARMAT SA</li> <li>- Administrateur de FRANCE BIOTECH (Association Loi 1901)</li> </ul>	Néant
Mme. Arlene Morris	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 4 mai 2011  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Administrateur indépendant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrateur de MEDICINOVA (Etats-Unis)</li> <li>- Administrateur de SYNDAX (Etats-Unis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrateur de PHENOMIX</li> <li>- Administrateur de NUON</li> <li>- Directeur Général et Administrateur d'AFFYMAX</li> </ul>

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Durée du mandat	Fonctions exercées dans la Société	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date d'enregistrement du document de référence
M. Patrick Valroff	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 4 mai 2011  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Administrateur indépendant	- Membre du Conseil de Surveillance de LAGARDERE SCA	- Membre du Comité Exécutif de Crédit Agricola SA - Président Directeur Général de Sofinco - Administrateur de Crédit Agricole Leasing - Représentant permanent de Sofinco – Administrateur de Creserfi S.A. - Président du Conseil de Surveillance d'Euofactor S.A. - Président du Conseil de Surveillance de Finaref - Président de Fiat Group Auto Financial Services – FGAFS (SpA) - Représentant légal de Sofinco, Gérante – SCI du Bois Sauvage, SCI de la Grande Verrière, SCI de l'Ecoute s'il pleut, SCI du Petit Bois, SCI du Rond Point
M. Edmond Alphandery	<u>1<sup>ère</sup> nomination</u> 4 mai 2011  <u>Echéance du mandat :</u> AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016	Administrateur indépendant	- Président du Conseil d'Administration de CNP ASSURANCES - Président du Conseil d'Administration de CNP INTERNATIONAL - Administrateur de CAIXA SEGUROS (Brésil) - Administrateur de CNP UNICREDIT VITA (Italie) - Administrateur de CREDIT AGRICOLE CIB - Administrateur de GDF SUEZ - Administrateur d'ICADE - Membre de l' <i>European Advisory Board</i> de NOMURA SECURITIES - Président du CENTRE DES PROFESSIONS FINANCIERES	- Membre de l' <i>European Advisory Board</i> de LEHMAN BROTHERS jusqu'en 2008

\* nommé pour la 1<sup>ère</sup> fois le 7 juin 1995 jusqu'au 24 juillet 2007, puis représentant permanent d'INVEST IN EUROPE du 24 juillet 2007 au 15 février 2010 et enfin de nouveau administrateur à titre personnel depuis le 15 février 2010.

A la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs de la Société ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur n'a fait l'objet d'une incrimination ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années ; et
- aucun administrateur n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

Messieurs Jean-Jacques Bertrand, Guy-Charles Fanneau de la Horie, Daniel Zagury ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société : 3/5 impasse Reille - 75014 Paris.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont les suivantes :

- Monsieur Philippe Pouletty est domicilié chez Truffle Capital, 5 rue de la Baume – 75008 Paris ;
- Monsieur Michel Gomart est domicilié chez OTC Asset Management, 79 rue La Boétie – 75008 Paris ;
- Monsieur Michel Finance est domicilié chez BMD, 4 boulevard de Beaubourg – Actipole 25 – Croissy Beaubourg – 77435 Marne La Vallée cedex 2 ;
- Madame Arlene Morris est domiciliée 206 Haddrell Street, Mt. Pleasant, SC 29464, USA ;
- Monsieur Patrick Valroff est domicilié 12 rue de Clichy – 75009 Paris ;
- Monsieur Edmond Alphandery est domicilié chez CNP Assurances, 4 place Raoul Dautry, 75015 Paris.

#### 14.1.2. Biographies des membres du Conseil d'administration

- **Jean-Jacques Bertrand** est président du conseil d'administration de NEOVACS. Il a occupé depuis 1965 différentes fonctions au sein du groupe Rhône-Poulenc et d'Aventis. Il a été notamment directeur général des opérations pharmaceutiques de Rhône-Poulenc Santé en France en 1985 puis directeur général de Rhône-Poulenc Rorer en 1990. Il a poursuivi sa carrière en 1994 au sein de Pasteur Mérieux Connaught (devenu Aventis Pasteur en 2000) en tant que président directeur général jusqu'à la fin de 2002. Membre du Comité Exécutif de Rhône-Poulenc, en 1999 il est nommé Directeur Général délégué d'Aventis Pharma. Jean-Jacques BERTRAND a été président du Syndicat Français de l'Industrie Pharmaceutique (aujourd'hui LEEM) en 2000 et 2001. Il est également président du conseil de surveillance des laboratoires GUERBET et administrateur de la « Fondation pour le Recherche Médicale ». Jean Jacques Bertrand est diplômé d'HEC et Chevalier dans l'ordre du Mérite et dans l'ordre de la Légion d'Honneur.
- **Guy-Charles Fanneau de La Horie** est administrateur et Directeur Général de NEOVACS qu'il a rejoint en mai 2006. Docteur vétérinaire et titulaire d'un MBA de l'INSEAD, Guy-Charles Fanneau de La Horie a un long parcours dans l'industrie pharmaceutique et la biotechnologie. Ses plus récentes fonctions ont été Vice-Président Europe de IDM de 2004 à 2006, Vice-Président Europe pour les Affaires Réglementaires, Médicales et Marketing au sein de BIOGEN de 2001 à 2003. Auparavant, il avait exercé des fonctions managériales chez BIOGEN aux Etats-Unis de 1999 à 2001 et avait créé et dirigé la filiale française de BIOGEN de 1995 à 1999. De 1990 à 1995, Guy-Charles Fanneau de La Horie avait occupé des postes de management chez Schering-Plough, en France et aux USA.
- **Daniel Zagury** est administrateur et fondateur de NEOVACS. Docteur en Médecine, Docteur en Sciences et agrégé des Facultés de Médecine, biologiste des Hôpitaux (concours 1966), Daniel Zagury

a une carrière d'enseignant-chercheur et de médecin hospitalier. Il a fondé en 1993 NEOVACS, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie Paris, alors qu'il dirigeait le département de Physiologie Cellulaire de cette Université. Daniel Zagury a exercé ses fonctions d'enseignant comme Professeur Associé d'Anatomie à l'Université de Columbia (1966-1967), comme professeur d'Histologie, Embryologie et de Cytogénétique à la Faculté de Médecine de Reims (1967-1976) et comme professeur de Physiologie Cellulaire (1977-1995) et directeur scientifique du DEA d'Immunobiotechnologie, Immunogénétique et Transfusion sanguine de l'Université Pierre & Marie Curie (1980-1988). Médecin hospitalier, il a dirigé le laboratoire de Cytologie et d'Immunologie du centre anti-cancéreux Jean Godinot (Reims, 1967-1992). Chercheur, il a publié plus de 150 articles dans des revues internationales dont Nature, Science et PNAS. Daniel Zagury a développé les vaccins toxoïdes et Kinoïdes, il est co-inventeur de 14 brevets relatant le concept et les procédés de fabrication de ces molécules immunogènes à visée thérapeutique. Il est actuellement directeur du département Sciences et Recherches de NEOVACS et gérant de Médecine & Innovation E.U.R.L.

- **Dr Philippe Pouletty** est le représentant permanent de Truffle Capital au conseil d'administration de NEOVACS. Docteur en Médecine (Université Paris VI), immunologiste, ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie), Philippe Pouletty a été chercheur postdoctoral à *Stanford University*. Il est l'inventeur de 29 brevets, dont le deuxième brevet le plus rémunérateur pour *Stanford University* en sciences de la vie. Philippe Pouletty est fondateur et directeur général de Truffle Capital, fonds totalisant 360 millions d'euros de capital investissement sous gestion. Il a été président de France Biotech, l'association française des entreprises de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, la fédération européenne des biotechnologies. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux Etats-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du Conseil d'administration de douze entreprises de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (BMD, Carmat, Conjuchem, Cytomics, Deinove, Innate Pharma, ITS, MyoPowers, Pharnext, Splicos, Theraclion, Vexim, WittyCell). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés (SAS), le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie, le statut de la Jeune Entreprise Innovante qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises technologiques.
- **Michel Gomart** est le représentant permanent d'OTC Asset Management au conseil d'administration de NEOVACS. Directeur de Participations au sein d'OTC Asset Management, il a débuté sa carrière en 1983 chez Sopromec-Idi, filiale de capital-risque du Groupe IDI. Entre 1988 et 1998, il a occupé successivement des postes de responsabilité dans diverses PME industrielles, comme directeur financier chez Art Tech Gigadisc, directeur général de la société Lectra Systèmes, puis du Groupe C3F. Après avoir fondé Zélos 21 spécialisée dans les missions de restructuration, il a rejoint OTC Asset Management en 2003. Il est par ailleurs représentant permanent d'OTC Asset Management aux conseils d'administration de Supertec, Trophos et aux conseils de surveillance de Capsule, L4 Logistics, et de RBS. Il est diplômé d'HEC et est licencié en droit.
- **Michel Finance** est administrateur de NEOVACS, dont il a été directeur général adjoint de novembre 2009 à décembre 2010. Il possède une double expérience de dirigeant et de financier. Il est actuellement Directeur général de BMD. Il a débuté sa carrière en tant qu'auditeur financier chez PricewaterhouseCoopers et, depuis 25 ans, il a occupé différents postes de Directeur Général et de Directeur Financier dans l'industrie pharmaceutique et celle des biotechnologies pour des multinationales telles que Sanofi Aventis. Avant de rejoindre NEOVACS, Michel Finance était Directeur Général Adjoint de Flamel Technologies (de 2005 à 2008) et directeur général par interim de juin 2008 à septembre 2009 de CARMAT. Michel Finance est diplômé de l'EM Lyon, Expert comptable, il est également administrateur de CARMAT et de France Biotech (l'association française des entrepreneurs des Sciences de la Vie).
- **Arlene Morris** est administrateur de NEOVACS. Arlene Morris a été Chief Executive Officer et membre du Conseil d'Administration d'Affymax Inc., société de biotechnologie américaine cotée au Nasdaq. Elle fut précédemment présidente de Clearview Projects, société de conseil en partenariats stratégiques spécialisée dans le secteur des biotechnologies. Elle a également géré les activités de Business Development de grands groupes pharmaceutiques tels que Johnson & Johnson, McNeil Pharmaceutical et Coulter Pharmaceutical Inc. NEOVACS bénéficiera non seulement de l'expertise

d'une professionnelle éminemment reconnue par ses pairs du secteur de la biopharmacie et des biotechnologies mais aussi de son savoir-faire et de son expérience dans le domaine du Business Development.

- **Patrick Valroff** est administrateur de NEOVACS. Magistrat honoraire de la Cour des Comptes et ancien élève de l'ENA, Patrick Valroff a été directeur général de Crédit Agricole Corporate and Investment Bank de 2008 à 2010, membre du Comité Exécutif de Crédit Agricole S.A. et précédemment Président-Directeur Général de SOFINCO. Patrick Valroff a également été administrateur et président de sociétés financières telles que Newedge Group SA, Finaref, Eurofactor et Fiat auto group financial services. Il est aujourd'hui membre du Conseil de surveillance de Lagardère SCA. Son expérience financière au plus haut niveau international permettra à NEOVACS d'identifier et mettre en place des solutions innovantes pour assurer son développement et la création de valeur.
- **Edmond Alphanféry** est administrateur de NEOVACS. Actuel président de CNP Assurances, premier groupe d'assurances des particuliers en France, Edmond Alphanféry il a été auparavant président d'EDF et Ministre de l'Economie au sein du gouvernement d'Edouard Balladur de 1993 à 1995, conduisant notamment d'importantes privatisations (BNP, Elf et Renault). Membre des conseils d'administration de Crédit Agricole CIB et de GDF SUEZ, président du Centre des Professions Financières, membre du Comité Consultatif de la Banque de France et de la section française de la Commission Trilatérale, Edmond Alphanféry apporte à NEOVACS une grande expertise internationale pour accompagner la Société dans le franchissement de nouvelles étapes stratégiques.

#### 14.1.3. Autres membres de la Direction

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la société
Guy Charles Fanneau de La Horie	1 <sup>er</sup> juin 2006	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2015	Directeur Général

### 14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE

#### 14.2.1. Conflits d'intérêts potentiels

Truffle Capital, actionnaire principal et administrateur de NEOVACS est également actionnaire de BMD (Biomedical Diagnostics), partenaire de la Société dans le projet « TRACKER ». M. Michel Finance, administrateur de NEOVACS est également Directeur général de BMD. Le projet « TRACKER » est un programme de recherche visant à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde en développant un kit diagnostic de médicaments anti-TNF $\alpha$ , un vaccin thérapeutique et un kit diagnostic de suivi du vaccin. Les deux partenaires (NEOVACS et BMD) ainsi qu'OSEO Innovation ont conclu un contrat aux termes duquel cette dernière accorde une aide financière d'un montant maximum de 7 965 547 euros. Le projet a débuté le 31 décembre 2008 pour une durée de 51 mois plus un délai complémentaire de 12 mois.

NEOVACS a également conclu un contrat de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire de la Société et administrateur (Cfse référer au paragraphe 19.1 « Transactions avec les parties liées »).

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du comité d'audit, du comité des rémunérations ou du comité scientifique et l'intérêt de la Société.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, aucun pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs de la Société a été nommé.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

#### **14.2.2. Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale**

Néant

## 15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

### 15.1. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées publié par l'AFEP-MEDEF en décembre 2008.

#### 15.1.1. Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	<u>Exercice 2010</u>	<u>Exercice 2011</u>
Jean-Jacques Bertrand – Président du conseil d'administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	0 €	0 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
Total	0 €	0 €

	<u>Exercice 2010</u>	<u>Exercice 2011</u>
Guy-Charles Fanneau de La Horie – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	302 717,61 €	261 634,89 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	-	-
Total	302 717,61 €	261 634,89 €

#### 15.1.2. Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2010 et 2011 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	<u>Exercice 2010</u>		<u>Exercice 2011</u>	
	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>
Jean-Jacques Bertrand – Président du conseil d'administration				
Rémunération fixe	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération variable*	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération exceptionnelle*	0 €	0 €	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €	0 €	0 €
Avantages en nature*	0 €	0 €	0 €	0 €
Total	0 €	0 €	0 €	0 €

(1) au titre de l'exercice (2) au cours de l'exercice



	Exercice 2010		Exercice 2011	
	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>	Montants dus <sup>(1)</sup>	Montants versés <sup>(2)</sup>
Guy-Charles Fanneau de La Horie – Directeur Général				
Rémunération fixe	200 823,01 €	200 823,01 €	211 882,93 €	211 882,93 €
Rémunération variable*	98 261,00 €	98 261,00 €	47 513,00 €	47 513,00 €
Rémunération exceptionnelle*	0 €	0 €	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €	0 €	0 €
Avantages en nature*	3 633,60 €	3 633,60 €	2 238,96 €	2 238,96 €
Total	302 717,61 €	302 717,61 €	261 634,89 €	261 634,89 €

(1) au titre de l'exercice (2) au cours de l'exercice

\* Le calcul de la rémunération variable est réalisé au cours du comité de rémunération qui se déroule généralement au début de chaque année civile. Le comité de rémunération évalue en fonction des objectifs la prime à attribuer à l'ensemble des dirigeants. La nature des objectifs fixés aux dirigeants de la Société relève de deux logiques :

- une logique d'entreprise permettant d'indexer la rémunération variable individuelle des dirigeants sur la performance de l'entreprise (Evolution du portefeuille produits, nombre de publications dans des journaux scientifique prestigieux dans l'année considérée, etc.). Cet objectif « Corporate » représente une part de 60% du montant de la prime ; et
- une logique personnelle permettant d'évaluer la performance individuelle (nombre de contacts à établir, nombre de partenariats à signer, etc.). Cet objectif individuel représente une part de 40% du montant de la prime.

Il est précisé que la Société n'a pris aucun engagement, de quelque nature que ce soit, au bénéfice des membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de leurs fonctions respectives ou postérieurement à celles –ci autres que ceux cités au paragraphe 17.1.4 « Ressources Humaines » du présent document de référence.

### 15.1.3. Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux

Le tableau suivant présente à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble bons de souscription d'actions, de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux dirigeants mandataires sociaux :

#### ▪ Bons de souscription d'actions :

Nom du bénéficiaire	BSA émis et attribués	BSA exerçables	Conditions d'exercice des BSA	Décision d'émission et d'attribution des BSA
M. Jean-Jacques BERTRAND Président du Conseil d'administration	100	100 BSA 2003 donnant le droit de souscrire 10 000 actions au prix de 1,9636 euros par action	-	Assemblée générale du 26 novembre 2003 Assemblée générale du 9 juin 2009 Assemblée générale du 15 février 2010
	408	408 BSA 2005 donnant le droit de souscrire 40 800 actions au prix de 3,1295 euros par action	-	Assemblée générale du 16 mai 2005 Assemblée générale du 1 <sup>er</sup> octobre 2008
	48 000	48 000 BSA-2010-2 donnant le droit de souscrire 48 000 actions au prix de 3,28 euros par action	48 000 BSA-2010-2 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE Administrateur et Directeur Général	40 000	40 000 BSA-2010-1 donnant le droit de souscrire 40 000 actions au prix de 3,28 euros par action	40 000 BSA-2010-1 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010 Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-1 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010

▪ **Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises :**

Nom du bénéficiaire	BCE émis, attribués et souscrits	BCE exerçables	Conditions d'exercice des BCE	Décision d'émission et d'attribution des BCE
M. Jean-Jacques BERTRAND Président du Conseil d'administration	670	<b>670 BCE 2007</b> donnant le droit de souscrire <b>67 000 actions</b> au prix de <b>3,35 euros</b> par action	25% en fonction d'objectifs, 25% à compter d'un an de présence à compter du 18/06/07, 25% à compter de la 2 <sup>ème</sup> année de présence à compter du 18 juin 2007, le solde par tranche de 1/24 <sup>ème</sup> par mois, entre le 25 <sup>ème</sup> et le 48 <sup>ème</sup> mois de présence à compter du 18/06/07, soit à partir du 18/06/09 et jusqu'au 18/06/11. Exercice accéléré de 30% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse réussie	Assemblée générale du 11 avril 2007 Conseil d'administration 6 juillet 2007 Conseil d'administration du 5 septembre 2007
M. Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE Administrateur et Directeur Général	615	<b>615 BCE 2005</b> donnant le droit de souscrire <b>61 500 actions</b> au prix de <b>3,125 euros</b> par action	25% au 1 <sup>er</sup> anniversaire de l'entrée dans la société, 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps. Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse avec un montant levé supérieur à 15M€	Assemblée générale du 16 mai 2005 Conseil d'administration du 17 janvier 2006 Conseil d'administration du 24 octobre 2006
	100	<b>100 BCE 2006</b> donnant le droit de souscrire <b>10 000 actions</b> au prix de <b>3,13 euros</b> par action	25% au 1 <sup>er</sup> anniversaire de l'entrée dans la société ; 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps	Assemblée générale du 12 mai 2006 Conseil d'administration du 15 février 2007
	2 677	<b>2 677 BCE 2007</b> donnant le droit de souscrire <b>267 700 actions</b> au prix de <b>3,35 euros</b> par action	25% en fonction d'objectifs, 25% à compter d'un an de présence à compter du 18/06/07, 25% à compter de la 2 <sup>ème</sup> année de présence à compter du 18 juin 2007, le solde par tranche de 1/24 <sup>ème</sup> par mois, entre le 25 <sup>ème</sup> et le 48 <sup>ème</sup> mois de présence à compter du 18/06/07, soit à partir du 18/06/09 et jusqu'au 18/06/11. Exercice accéléré de 30% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse réussie	Assemblée générale du 11 avril 2007 Conseil d'administration 6 juillet 2007 Conseil d'administration du 5 septembre 2007

▪ **Options de souscription et d'achat d'actions :**

Nom du bénéficiaire	OSA émis, attribués et souscrits	OSA exerçables	Conditions d'exercice des OSA	Décision d'émission et d'attribution des OSA
M. Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE Administrateur et Directeur Général	66 000	<b>66 000 OSA-2010-3</b> donnant le droit de souscrire <b>66 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	66 000 exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 6 mai 2010 - Exercice anticipé de 20 % en cas de conclusion d'un accord de partenariat significatif permettant à la Société de bénéficier d'un paiement upfront supérieur ou égal à 10.000.000 € Exercice anticipé de 20 % en cas d'augmentation de capital par offre au public basé sur un prix par action supérieur ou égal à 6,24 € correspondant à une augmentation de capital d'un montant au moins égal à 10.000.000 €	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010

### 15.1.4. Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Jean-Jacques Bertrand Président directeur général		X		X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2003							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015							

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Guy-Charles Fanneau de La Horie Président directeur général	X			X	X <sup>(1)</sup>			X
<i>Date début mandat :</i>	Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2003							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée générale ordinaire des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015							

<sup>(1)</sup> En cas de rupture de ce contrat à l'initiative de la société (sauf cas de faute grave ou lourde), Monsieur Fanneau de la Horie pourrait bénéficier d'une indemnité spécifique égale à trois mois de son salaire de base brut, hors bonus et primes.

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2010	Montants versés au cours de l'exercice 2011
M. Daniel Zagury – Administrateur	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
Truffle Capital représenté par M. Philippe Pouletty – Administrateur	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
Novartis venture Fund représenté par M. Florent Gros – Administrateur*	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €
Autres rémunérations	0 €	0 €

OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart – Administrateur	0 €	0 €
Jetons de présence	0 €	0 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
M. Thomas Kundig – Administrateur**	9 000 €	3 000 €
Jetons de présence	9 000 €	3 000 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
M. Michel Finance – Administrateur	123 526,61 €****	9 000 €
Jetons de présence	0 €	9 000 €
Autres rémunérations	123 526,61 €****	0 €
M. René Goedkoop – Administrateur**	9 000 €	3 000 €
Jetons de présence	9 000 €	3 000 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
Mme Arlene Morris – Administrateur***	0 €	7 000 €
Jetons de présence	0 €	7 000 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
M. Patrick Valroff – Administrateur***	0 €	6 000 €
Jetons de présence	0 €	6 000 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
M. Edmond Alphanéry – Administrateur***	0 €	5 000 €
Jetons de présence	0 €	5 000 €
Autres rémunérations	0 €	0 €
Total	141 526,61 €	33 000 €

\* Administrateurs jusqu'au 7 juillet 2011

\*\* Administrateurs jusqu'au 13 mai 2011

\*\*\* Administrateurs depuis le 4 mai 2011

\*\*\*\* La rémunération fixe de M. Michel Finance n'a pas rétribué son rôle d'administrateur, mais un contrat de travail.

## 15.2. SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

## 15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTIONS D'ACTIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Le tableau suivant présente à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble bons de souscription d'actions, de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées à ses mandataires sociaux :

▪ **Bons de souscription d'actions :**

Nom du bénéficiaire	BSA émis et attribués	Vestés* à 100% (oui/non)	BSA exerçables	Conditions d'exercice des BSA	Décision d'émission et d'attribution des BSA
M. Thomas KUENDIG Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	<b>300 BSA 2008</b> donnant droit de souscrire <b>21 250 actions</b> au prix de <b>2,68 euros</b> par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008 Assemblée générale du 15 février 2010
Ex-administrateur de NEOVACS	10 000**	Non	<b>10 000 BSA-2010-3</b> donnant le droit de souscrire <b>2 500 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. René GOEDKOOP Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	<b>250 BSA 2008</b> donnant droit de souscrire <b>16 250 actions</b> au prix de <b>2,68 euros</b> par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008 Assemblée générale du 15 février 2010
Ex-administrateur de NEOVACS	10 000**	Non	<b>10 000 BSA-2010-3</b> donnant le droit de souscrire <b>2 500 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Michel FINANCE Administrateur	30 000	Non	<b>30 000 BSA-2010-4</b> donnant le droit de souscrire <b>30 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	30 000 BSA-2010-4 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010 Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-4 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010

\* dont le droit d'exercice est acquis

\*\* les BSA 2008 et les BSA-2010-3 deviendront caducs le 13 mai 2012 à la suite de la démission de Messieurs Kündig et Goedkoop de leur mandat d'administrateur.

Le Conseil d'administration du 9 février 2012 s'est engagé, à soumettre à la prochaine assemblée générale des actionnaires le projet d'une émission, conformément aux dispositions de l'article L. 228-91 du Code de commerce de 75 000 Bons de Souscription d'Actions (les « BSA-2012-1 ») donnant droit à la souscription à 75 000 actions, à raison d'une action par exercice d'un BSA-2012-1, et de les attribuer au profit des bénéficiaires suivants :

- 25 000 BSA-2012-1 au profit de Madame Arlène Morris ;
- 25 000 BSA-2012-1 au profit de Monsieur Patrick Valroff ;
- 25 000 BSA-2012-1 au profit de Monsieur Edmond Alphandéry.

▪ **Options de souscription et d'achat d'actions :**

Nom du bénéficiaire	OSA émis, attribués et souscrits	OSA exerçables	Conditions d'exercice des OSA	Décision d'émission et d'attribution des OSA
M. Michel FINANCE Administrateur (OSA attribués quand M. Michel Finance occupait la fonction de Directeur général adjoint de NEOVACS et n'était pas encore administrateur)	20 000	<b>20 000 OSA-2010-4</b> donnant le droit de souscrire <b>20 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	20 000 exerçables par période mensuelle jusqu'à l'expiration de son contrat de travail	Assemblée générale du 15 février 2010 Conseil d'administration du 6 mai 2010

## **16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1. ECHEANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS**

Se référer au paragraphe 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration ».

### **16.2. CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les contrats entre les administrateurs et la Société sont les suivants :

- M. Daniel Zagury, administrateur de NEOVACS, a conclu avec la Société le 14 octobre 2005 une convention de prestations de services par l'intermédiaire de la société Médecine & Innovation, EURL dont il est le gérant. La convention a été renouvelée par avenants pour des périodes supplémentaires de 12 mois, et est, à la date du présent document, effective jusqu'au 30 septembre 2012. La société Médecine & Innovation met à la disposition de la Société ses compétences techniques et scientifiques dans le domaine des Kinoïdes pour contribuer aux programmes de recherche et développement de la Société et former les chercheurs dans ce domaine. A ce titre, la société Médecine & Innovation facture un montant forfaitaire annuel de 80.000 euros hors taxes.
- Monsieur Guy Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général de la Société et administrateur, est titulaire d'un contrat de travail au terme duquel il pourrait bénéficier, en cas de rupture à l'initiative de la Société (en dehors d'une faute grave ou lourde) d'une indemnité spécifique égale à 3 mois de salaire brut de base hors bonus et primes.

Aucun autre membre d'un organe de direction ou de surveillance de la Société n'a conclu de contrat de services ou de consultant avec la Société prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

### **16.3. COMITES**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a mis en place les comités suivants :

#### **16.3.1. Comité d'audit**

La Société entend mettre en place un Comité d'audit à l'occasion d'un prochain conseil d'administration, pour une durée illimitée. Le Comité d'audit sera composé de deux membres :

- Monsieur Michel Finance, administrateur de la Société ;
- Monsieur Patrick Valroff, administrateur.

La mission du Comité d'audit sera d'éclairer le conseil d'administration sur des sujets tels que le contrôle de gestion et la vérification de la fiabilité des informations fournies au marché. Il rendra compte régulièrement de ses travaux au Conseil d'administration.

### **16.3.2. Comité des rémunérations**

La Société s'est dotée d'un Comité des rémunérations qui est, à la date du présent document de référence, composé de deux membres, nommés par le Conseil d'administration du 27 janvier 2010 pour une durée non limitée :

- Monsieur Philippe Pouletty, administrateur et Président du Comité des rémunérations, nommé en date du 27 janvier 2010 ;
- Monsieur Jean-Jacques Bertrand, Président du Conseil d'administration et membre du Comité des rémunérations, nommé en date du 27 janvier 2010.

Monsieur Florent Gros (représentant de Novartis Venture Fund) n'est plus administrateur ni membre du Comité des Rémunérations de la Société.

La Société entend nommer, lors d'un prochain Conseil d'administration Monsieur Patrick Valroff en tant que membre du Comité des rémunérations, qui serait ainsi porter à de nouveau à 3 membres.

Le Comité des rémunérations présente des recommandations au Conseil d'administration en matière de rémunération des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, ainsi qu'en matière de politique d'actionnariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées.

Il participe également à la mise en place des organes de gouvernement d'entreprise de la Société.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au Conseil d'administration. Le Comité s'est réuni 2 fois au cours de l'exercice 2011, avec l'ensemble de ses membres à l'époque à savoir, Messieurs Jean-Jacques Bertrand, Philippe Pouletty et Florent Gros.

### **16.3.3. Comité Scientifique**

La Société s'est dotée d'un Comité scientifique qui est, à la date du présent document, composé de 6 membres : Messieurs Daniel Zagury (Président du Comité et administrateur), Robert C. Gallo (Vice-Président), Arsène Burny (Vice-Président), Armand Bensoussan, Thomas Kündig, ainsi que Madame Marie-Lise Gougeon.

La Société entend nommer, lors d'un prochain Conseil d'administration Monsieur René Goedkoop en tant que membre du comité scientifique, qui sera ainsi porter à 7 membres.

Le Comité scientifique, chargé de superviser l'ensemble des recherches menées par la Société dans ses domaines d'intervention et de définir les actions à engager afin de poursuivre au mieux des intérêts de la Société lesdites recherches.

Le Comité se réunit une fois par an en séance plénière. L'ensemble des travaux des départements scientifiques de la Société ainsi que ses objectifs lui sont présentés. Après analyse de ces éléments, il formule ses recommandations.

Par ailleurs, le Président du Comité réunit régulièrement au cours de l'exercice certains membres du Comité sur des sujets scientifiques spécifiques selon leurs compétences, en vue de recueillir des recommandations complémentaires qui sont présentées lors de la réunion annuelle en assemblée plénière.

Les membres du Comité scientifique ne sont pas salariés de la Société. Monsieur Daniel Zagury est également administrateur de la Société. Les membres ne reçoivent pas de rémunération pour leurs travaux dans le cadre du Comité.

#### **16.3.4. Collèges de censeurs**

L'article 16 des statuts prévoit la faculté pour l'Assemblée Générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, deux personnes, physiques ou morales, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes annuels clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs participent à toutes les réunions du conseil d'administration avec voix consultative et non délibérative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres du conseil d'administration. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialités et de discrétion.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

### **16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

#### **16.4.1. Gouvernement d'entreprise**

Le Conseil d'administration s'est réuni 8 fois au cours de l'année 2011 avec un taux moyen de présence de 86,53%.

La Société a pour objectif de suivre les principales recommandations du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par l'AFEP-MEDEF en décembre 2008, dans la mesure où ces principes seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

A ce titre, la Société a procédé à une revue de sa gouvernance d'entreprise par rapport aux 22 recommandations du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par AFEP/MEDEF. Les principales recommandations non appliquées sont les suivantes :

- compte tenu de la taille de la Société et du fait qu'elle n'est cotée sur le marché Alternext Paris que depuis récemment, il n'a pas encore été procédé à une évaluation du Conseil d'administration ;
- les statuts de la Société prévoient des mandats d'administrateur de 6 ans contre une limitation à 4 ans selon les recommandations émises par l'AFEP/MEDEF ;
- compte tenu de la taille de la société, il n'a pas été mis en place de comité des nominations ;
- la Société, qui va mettre en place lors d'un prochain conseil d'administration un comité d'audit comprenant 2 membres, a écarté la recommandation de l'AFEP/MEDEF de nommer 3 membres ;
- le directeur général de la Société, également administrateur de la société, est titulaire d'un contrat de travail au terme duquel il pourrait bénéficier, en cas de rupture à l'initiative de la Société (en dehors d'une faute grave ou lourde) d'une indemnité spécifique égale à 3 mois de salaire brut de base hors bonus et primes

Outre la constitution des Comités d'audit, de rémunérations ainsi que des Comités scientifiques détaillés au paragraphe 16.3 « Comités » et afin de répondre aux standards de gouvernement d'entreprise que la Société s'est fixée, il a d'ores et déjà été mis en place les éléments décrits ci-dessous.

#### **16.4.2. Règlement intérieur**

Le Conseil d'administration s'est doté d'un Règlement intérieur dont l'objet est d'arrêter les règles de fonctionnement du Conseil d'Administration, de préciser ses attributions et de déterminer les droits et devoirs des administrateurs, en complément des dispositions légales et statutaires applicables.

Le Règlement intérieur prévoit notamment que le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent. Dans ce cadre, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations significatives de la Société, et notamment :

- les orientations stratégiques, économiques, sociales, financières et scientifiques de la Société ;
- les opérations se situant hors de la stratégie annoncée par la Société ;



- l'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- l'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier ;
- toute décision portant sur une offre secondaire.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

#### **16.4.3. Dissociation des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur général**

Le Conseil d'administration a opté pour une dissociation des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur général lors du Conseil d'administration réuni le 28 mai 2003.

A l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le Directeur Général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du Conseil d'Administration :

- l'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- l'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier.

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du Conseil d'administration et de la Direction générale, il est renvoyé au paragraphe 21.2.2 « Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction générale »

#### **16.4.4. Administrateurs indépendants**

La Société dispose de trois administrateurs indépendants : Madame Arlene Morris et Messieurs Patrick Valroff et Edmond Alphanéry, dont elle considère qu'ils répondent depuis leurs nominations au code AFEP-MEDEF de décembre 2008 à savoir :

- ne pas être salarié ou mandataire social de la Société, salarié ou administrateur de sa société mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement, significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes ; et
- ne pas être administrateur de la Société depuis plus de douze ans.

La Société envisage d'en nommer un supplémentaire à moyen terme en fonction du nombre d'administrateurs au sein du conseil d'administration, lequel est composé au minimum de 5 administrateurs et au maximum de 15 administrateurs. En conséquence :

- Conseil composé de 5 à 6 administrateurs : 1 administrateur indépendant
- Conseil composé de 7 à 8 administrateurs : 2 administrateurs indépendants
- Conseil composé de 9 à 12 administrateurs : 3 administrateurs indépendants
- Conseil composé de 13 à 15 administrateurs : 4 administrateurs indépendants.

Des jetons de présence ont été attribués aux trois administrateurs indépendants, à hauteur de 20.000 € au titre de l'exercice 2011. Ces trois administrateurs vont également recevoir des bons de souscription d'actions de la Société.

#### **16.4.5. Contrôle interne**

La Société n'a pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de Commerce.

A la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines scientifique, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques.

La Société fait appel à un cabinet d'expertise comptable pour le traitement de l'ensemble de sa comptabilité, qui est présent 2 jours par mois au sein de la Société.

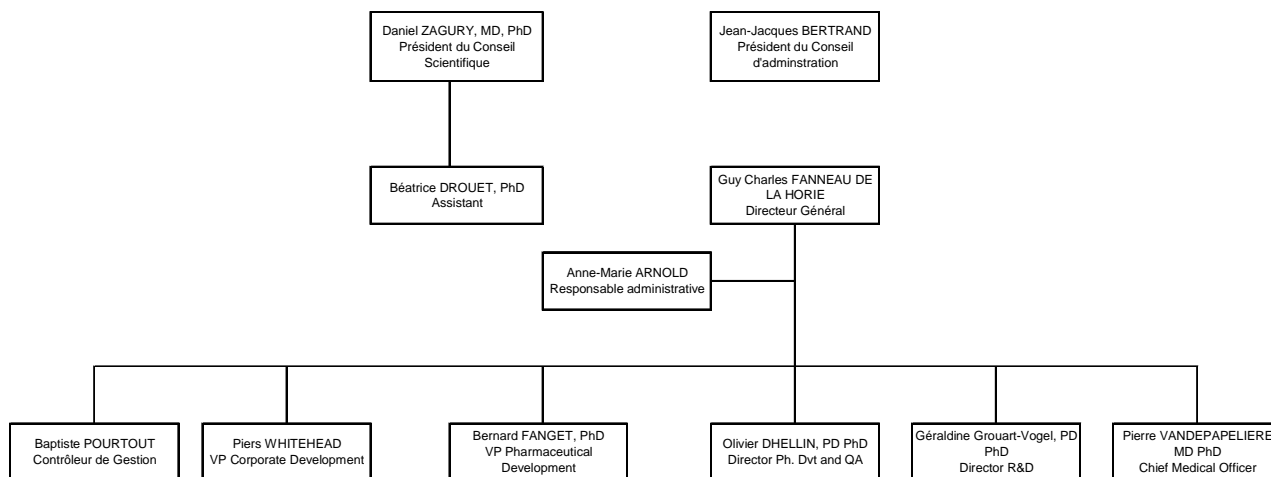
L'ensemble des demandes de dépenses fait l'objet d'une double signature par le directeur opérationnel concerné et par le Directeur Général de la Société.

## 17. SALARIES

### 17.1. RESSOURCES HUMAINES

#### 17.1.1. Organigramme fonctionnel

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



- **Guy-Charles Fanneau de La Horie**, Directeur Général, a rejoint NEOVACS en mai 2006. Docteur vétérinaire et titulaire d'un MBA de l'INSEAD, Guy-Charles Fanneau de La Horie a un long parcours dans l'industrie pharmaceutique et la biotechnologie. Ses plus récentes fonctions ont été Vice-Président Europe de IDM de 2004 à 2006, Vice-Président Europe pour les Affaires Réglementaires, Médicales et Marketing au sein de BIOGEN de 2001 à 2003. Auparavant, il avait exercé des fonctions managériales chez BIOGEN aux Etats-Unis de 1999 à 2001 et avait créé et dirigé la filiale française de BIOGEN de 1995 à 1999. De 1990 à 1995, Guy-Charles Fanneau de La Horie avait occupé des postes de management chez Schering-Plough, en France et aux USA.
- **Pierre Vandepapelière**, Directeur du développement clinique, a rejoint NEOVACS en juin 2008. Pierre Vandepapelière, médecin de formation et titulaire d'un doctorat (PhD) en sciences biomédicales, a passé 18 ans chez GlaxoSmithKline Biologicals, participant puis dirigeant le développement de vaccins, dont certains vaccins thérapeutiques.
- **Bernard Fanget**, Directeur production, a travaillé plus de 30 ans dans le domaine du développement et de la production de vaccins chez Mérieux-Pasteur puis Aventis-Pasteur, son dernier poste étant celui de Corporate Vice-President Manufacturing chez Sanofi-Pasteur.
- **Olivier Dhellin**, Directeur du développement pharmaceutique, a rejoint NEOVACS en 2005, après avoir passé 6 ans chez Anosys où son dernier poste était celui de Directeur de la Fabrication et du Contrôle Qualité. Olivier est docteur en Pharmacie et détient un doctorat (PhD) en Virologie de l'Institut Gustave Roussy.
- **Géraldine Grouard-Vogel**, Directeur de la recherche, a rejoint NEOVACS en 2005 après avoir travaillé 6 ans aux Etats-Unis notamment pour Aventis-Pasteur. Géraldine a également travaillé 2 ans dans des laboratoires académiques aux Etats-Unis. Géraldine est docteur en Pharmacie et titulaire d'un doctorat (PhD) en Immunologie.
- **Piers Whitehead**, Directeur du développement Corporate, a rejoint NEOVACS en septembre 2009. Il a plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, en ayant été à la fois Senior Executive dans une compagnie de biotechnologie cotée et consultant pour des clients des secteurs privé ou public. Auparavant il était Vice President du Corporate and Business Development de

VaxGen Inc une compagnie de biotechnologie cotée. Il a également été au Board of Directors de Celltrion, Inc, une compagnie biopharmaceutique. Piers était anciennement Vice-Président de Mercer Management Consulting (Oliver Wyman), à la tête du bureau de San Francisco. Il menait ainsi des projets industriels, de stratégie et de marketing avec un focus sur les sciences de la vie.

### 17.1.2. Organisation des activités de la Société

La Société comporte 19 salariés et dirigeants à la date d'enregistrement du présent document, 17 sont dédiés à la plateforme technologique de développement des produits, les 2 autres salariés étant affectés aux tâches administratives, financières et commerciales.

- **Direction générale**

Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général, anime les organes de direction de la Société. Il supervise la politique commerciale, la stratégie de recherche et développement et assure la coordination entre les différents départements.

- **Département recherche et préclinique :**

Le département recherche et préclinique identifie de nouvelles cibles potentielles, met au point les Kinoïdes et les teste in vitro et sur des modèles animaux. Il met au point les méthodes de dosage et de mesure des anticorps. Il élabore et met en place le plan de développement préclinique.

- **Département développement pharmaceutique et production**

Le département développement pharmaceutique et production optimise la formule des Kinoïdes élaborés par le département R&D, élabore et met en place un plan de développement de la formulation. Il Identifie des sous-traitants pour la fabrication selon les normes BPF, transfère la technologie et gère les campagnes de mise au point et fabrication des produits.

- **Département développement clinique, affaires réglementaires**

Le département développement clinique, affaires réglementaires élabore la stratégie de développement clinique, la valide auprès de Leaders d'Opinion, identifie les prestataires de service pour conduite d'essais clinique et gère la constitution des dossiers réglementaires nécessaires en relation avec les autorités de tutelle.

Il communique les résultats obtenus dans des revues scientifiques et dans des congrès internationaux.

- **Direction administrative et financière**

Le département assure l'établissement des comptes de la société en liaison avec l'expert comptable, assure le contact avec les Commissaires aux Comptes et gère l'ensemble des processus administratifs de la société, incluant la paie, les achats, la gestion des locaux.

### 17.1.3. Nombre et répartition des salariés

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'effectif de la Société est de 19 personnes :

Evolution des effectifs	Au 31/12/2011	Au 31/12/2010	Au 31/12/2009
Cadres	16	16	13
Non Cadres	3	3	3
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>16</b>

A la date du présent document de référence, l'effectif de la Société s'élève à 24 salariés (cadres, non cadres).

L'effectif de la Société est stable : il était de 19 salariés au 31 décembre 2010 et de 19 salariés au 31 décembre 2011.

Au sein de la Société, la répartition hommes/femmes est 42/58%. L'âge moyen du personnel est de 37.4 ans et l'ancienneté moyenne de 6.08 ans.

La Société ne prévoit pas d'embauche significative. Elle pourrait être amenée à recruter 2 à 3 personnes sur les 12 prochains mois.

#### 17.1.4. Politique de ressources humaines

Les contrats de travail des salariés français sont soumis à la convention collective « *Pharmacie : fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire* ».

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

##### Personnel clé

Les personnes clés au sein de la Société sont :

Nom	Fonction	Ancienneté
<b>Guy-Charles Fanneau de la Horie</b>	Directeur Général	15 mai 2006
<b>Bernard Fanget</b>	Directeur production	1 <sup>er</sup> juillet 2005
<b>Pierre Vandepapeliere</b>	Directeur du développement clinique	15 juin 2008
<b>Piers Whitehead</b>	Directeur du développement Corporate	1 <sup>er</sup> septembre 2009
<b>Géraldine Grouard-Vogel</b>	Directeur recherche	17 juin 2005
<b>Olivier Dhellin</b>	Directeur du Développement Pharmaceutique	14 mars 2005

Les contrats de travail de ces salariés clés ne font pas apparaître de clauses spécifiques susceptibles d'entraîner des engagements particuliers de la Société (notamment, pas d'avantages en matière de retraite supplémentaire), à l'exception de deux cadres qui bénéficient de clause d'indemnité de rupture spécifique :

**Monsieur Pierre Vandepapeliere** bénéficierait, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société pour un motif autre qu'une faute grave ou lourde et en plus de l'indemnité légale de licenciement, d'une indemnité spécifique de rupture égale à 6 mois de salaire brut de base hors bonus et hors primes, incluant le paiement des salaires mensuels dus au titre du préavis qui ne serait pas effectué (soit du fait de la Société soit du fait du salarié).

**Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie** bénéficierait, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société, pour un motif autre qu'une faute grave ou lourde, en plus de l'indemnité légale de licenciement, d'une somme correspondant à 3 mois de salaire (salaire mensuel brut de base, hors bonus et primes). Son contrat de travail précise également que cette disposition ne s'appliquera pas en cas de rupture du contrat de travail consécutive à l'acquisition de la Société donnant lieu à l'exercice par Guy-Charles Fanneau de la Horie de tout ou partie des BCE qui lui auraient été attribués par le Conseil d'administration.

En plus de ses fonctions salariées qu'il occupe depuis le 15 mai 2006, Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie est Directeur Général (mandataire social) de la Société. Il est rémunéré au titre de ses fonctions de mandataire social (3.166,66 € bruts par mois).

##### Politique de rémunération :

###### *Données générales*

	Au 31/12/2011	Au 31/12/2010	Au 31/12/2009
Effectif	19	19	19
Montant des rémunérations brutes	1 679 199 €	1 705 147 €	1 149 121 €

### *Structure de la rémunération*

En plus de leur salaire de base et d'une prime d'ancienneté (prévue par la convention collective), les salariés de la Société bénéficient d'un bonus annuel reposant sur les performances et déterminé en fonction d'objectifs à atteindre au niveau de la Société fixés par le conseil d'administration ainsi que d'objectifs personnels.

Le montant de ce bonus est limité à un certain pourcentage du salaire annuel brut (allant jusqu'à 30% du salaire annuel brut pour Messieurs Piers Whithead et Pierre Vandepapeliere).

### Statut collectif :

La Société applique la convention collective « *Pharmacie : fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire* ».

Il n'existe pas d'accords d'entreprise ni d'usages d'entreprise.

### Durée du travail :

La durée du travail au sein de la Société est de 35 heures par semaine.

### Représentation du personnel :

Deux délégués du personnel (un membre titulaire, un membre suppléant) ont été élus en mai 2007.

La représentation du personnel au sein de la Société est actuellement assurée par le délégué du personnel titulaire, le délégué du personnel suppléant ayant démissionné.

Les relations avec le représentant du personnel sont bonnes.

### Prévoyance/Mutuelle/retraite supplémentaire :

L'ensemble du personnel de la Société bénéficie d'un régime de prévoyance dont les conditions sont prévues par la convention collective.

Par ailleurs, les salariés employés selon contrat de travail à durée indéterminée bénéficient d'un régime de frais de santé (mutuelle).

Aucun régime de retraite supplémentaire n'est mis en place au sein de la Société.

## 17.2. PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE, AINSI QUE LES SALARIES

### 17.2.1. Bons de souscription d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les bons de souscription d'actions (BSA) suivants pour des dirigeants ou mandataires sociaux de la Société :

Bénéficiaires	BSA émis et attribués	Vestés* à 100% (oui/non)	BSA exerçables	Conditions d'exercice des BSA	Décision d'émission et d'attribution des BSA
M. Jean-Jacques BERTRAND Président du Conseil d'administration	100	Oui	<b>100 BSA 2003</b> donnant le droit de souscrire <b>10 000 actions</b> au prix de <b>1,9636 euros</b> par action	-	Assemblée générale du 26 novembre 2003  Assemblée générale du 9 juin 2009  Assemblée générale du 15 février 2010
	408	Oui	<b>408 BSA 2005</b> donnant le droit de souscrire <b>40 800 actions</b> au prix de <b>3,1295 euros</b> par action	-	Assemblée générale du 16 mai 2005  Assemblée générale du 1 <sup>er</sup> octobre 2008
	48 000	Non	<b>48 000 BSA-2010-2</b> donnant le droit de souscrire <b>48 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	48 000 BSA-2010-2 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Thomas KUENDIG Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	<b>300 BSA 2008</b> donnant droit de souscrire <b>21 250 actions</b> au prix de <b>2,68 euros</b> par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008  Assemblée générale du 15 février 2010
	10 000**	Non	<b>10 000 BSA-2010-3</b> donnant le droit de souscrire <b>2 500 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. René GOEDKOOOP Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	<b>250 BSA 2008</b> donnant droit de souscrire <b>16 250 actions</b> au prix de <b>2,68 euros</b> par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008  Assemblée générale du 15 février 2010
	10 000**	Non	<b>10 000 BSA-2010-3</b> donnant le droit de souscrire <b>2 500 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE Administrateur et Directeur Général	40 000	Non	<b>40 000 BSA-2010-1</b> donnant le droit de souscrire <b>40 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	40 000 BSA-2010-1 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010  Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-1 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Michel FINANCE Administrateur	30 000	Non	<b>30 000 BSA-2010-4</b> donnant le droit de souscrire <b>30 000 actions</b> au prix de <b>3,28 euros</b> par action	30 000 BSA-2010-4 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010  Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-4 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010

\* dont le droit d'exercice est acquis

\*\* les BSA 2008 et les BSA-2010-3 deviendront caducs le 13 mai 2012 à la suite de la démission de Messieurs Kündig et Goedkoop de leur mandat d'administrateur.

## 17.2.2. Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE) suivants pour des dirigeants, mandataires sociaux ou des salariés de la Société :

	BCE-2003	BCE-2005	BCE-2006	BCE-2007
Date d'assemblée générale	26/11/2003	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date du conseil d'administration	N/A	17/01/2006 24/10/2006	2/15/2007	06/07/2007 05/09/07
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	700	76 500	17 500	408 700
Bénéficiaires	6 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (61 500) + 3 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (10 000) + 4 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (267 700) + M. Jean-Jacques Bertrand (67 000) + 12 salariés
Date de départ d'exercice des BCE	26/11/2003	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date d'expiration	26/11/2013	16/05/2015	12/05/2016	11/04/2017
Prix de souscription ou d'achat par action	1,9636 €	3,125 €	3,13 €	3,35 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	90% exerçables par 1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 26 novembre 2003 et 10% en fonction de la réalisation d'objectifs	25% au 1er anniversaire de l'entrée dans la société, 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps.  Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse avec un montant levé supérieur à 15M€	Pour M. Guy-Charles Fanneau de La Horie : 25% au 1 <sup>er</sup> anniversaire de l'entrée dans la société 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps.  Pour les salariés : 1/48 <sup>ème</sup> par mois à partir d'un an de présence à compter du 05/12/06.  Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse (si montant levé supérieur à 15M€) pour Guy Charles de La Horie ou de 30% si introduction en bourse réussie pour les salariés	25% en fonction d'objectifs, 25% à compter d'un an de présence à compter du 18/06/07, 25% à compter de la 2 <sup>ème</sup> année de présence à compter du 18 juin 2007, le solde par tranche de 1/24 <sup>ème</sup> par mois, entre le 25 <sup>ème</sup> et le 48 <sup>ème</sup> mois de présence à compter du 18/06/07, soit à partir du 18/06/09 et jusqu'au 18/06/11. Exercice accéléré de 30% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse réussie
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du présent document de référence	68	0	0	4 000
BCE annulés / caducs	773	50	125	2 021
<b>BCE restants</b>	<b>7</b>	<b>765</b>	<b>175</b>	<b>4 047</b>



### 17.2.3. Options de souscription et d'achat d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les options de souscription et d'achat d'actions (OSA) suivantes pour des dirigeants, mandataires sociaux ou des salariés de la Société :

	OSA-2010-1	OSA-2010-2	OSA-2010-3	OSA-2010-4	OSA-2010-5
Date d'assemblée générale	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010
Date du conseil d'administration	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	09/02/2011
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou être achetées	70 000	70 000	400 000	20 000	10 000
Bénéficiaires	1 salarié	1 salarié	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (66 000) + 16 salariés	M. Michel Finance	1 salarié
Date de départ d'exercice des OSA	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	Date de signature de son contrat de travail
Date d'expiration	06/05/2020	06/05/2020	06/05/2020	06/05/2020	10 ans à compter de la date de signature de son contrat de travail
Prix de souscription ou d'achat	3,28 €	3,28€	3,28€	3,28€	2,756€
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	25% exerçables en fonction d'objectifs 75% exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 16 juin 2008	25% exerçables en fonction d'objectifs 75% exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 1 <sup>er</sup> septembre 2009	400 000 exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 6 mai 2010 Exercice anticipé de 20 % en cas de conclusion d'un accord de partenariat significatif permettant à la Société de bénéficier d'un paiement upfront supérieur ou égal à 10.000.000 € Exercice anticipé de 20 % en cas d'augmentation de capital par offre au public basé sur un prix par action supérieur ou égal à 6,24 € correspondant à une augmentation de capital d'un montant au moins égal à 10.000.000 €	20 000 exerçables par période mensuelle jusqu'à l'expiration de son contrat de travail	25 % exerçables à la 1 <sup>ère</sup> date anniversaire du contrat de travail 25 % exerçables à la 2 <sup>ème</sup> date anniversaire du contrat de travail 50% exerçables à compter du mois suivant le 2 <sup>ème</sup> anniversaire du contrat de travail à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter de la signature du contrat de travail
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du présent document de référence	0	0	0	0	0
OSA annulés / caducs	0	0	0	0	0
<b>OSA restants</b>	<b>70 000</b>	<b>70 000</b>	<b>400 000</b>	<b>20 000</b>	<b>10 000</b>

#### 17.2.4. Actions gratuites

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a attribué les actions gratuites (AGA) suivantes à des salariés de la Société :

	<b>AAG-2010-1</b>	<b>AAG-2010-2</b>
Date d'assemblée générale	15/02/2010	15/02/2010
Date du conseil d'administration	06/05/2010	06/05/2010
Nombre total d'actions gratuites attribuées	21 000	21 000
Bénéficiaires	1 salarié	1 salarié
Date d'attribution	06/05/2010	06/05/2010
Nombre d'actions souscrites	0	0
AAG annulés / caducs	0	0
<b>AAG restants</b>	<b>21 000</b>	<b>21 000</b>

#### 17.3. INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL

La Société n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation des salariés à la date d'enregistrement du présent document de référence.

## 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

#### 18.1.1. Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote (se référer au paragraphe 18.2 du présent Document de référence « Droits de vote ») précisant les conditions d'obtention de droits de vote double) de la Société au 23 mars 2012 :

Actionnaire	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% de capital	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	1 313 400	4,21%	6,13%
Jean-François Bensahel	248 800	453 200	1,59%	2,12%
<b>Sous-total fondateurs</b>	<b>905 500</b>	<b>1 767 600</b>	<b>5,80%</b>	<b>8,25%</b>
Fonds gérés par Truffle Capital	5 422 911	8 923 711	34,74%	41,68%
Novartis Venture Fund	3 457 902	3 457 902	22,15%	16,15%
Fonds gérés par OTC AM	1 409 921	2 294 021	9,03%	10,71%
<b>Sous-total principaux investisseurs financiers</b>	<b>10 290 734</b>	<b>14 675 634</b>	<b>65,93%</b>	<b>68,54%</b>
Debioinnovation	333 400	416 800	2,14%	1,95%
Autres actionnaires historiques	420 900	841 800	2,70%	3,93%
Dirigeants et membres des comités	74 000	138 000	0,47%	0,64%
Autodétention	12 474	0	0,08%	0,00%
Public	3 571 658	3 571 658	22,88%	16,68%
<b>TOTAL</b>	<b>15 608 666</b>	<b>21 410 492</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

#### Description des principaux fonds d'investissements actionnaires de NEOVACS :

- **Truffle Capital :**

Fondée en 2002 à Paris, Truffle Capital est un acteur européen reconnu du capital investissement, qui investit et se consacre au développement de PME innovantes et à la construction de leaders technologiques dans les domaines des Sciences de la Vie, des Technologies de l'Information et de l'Energie.

Fort de près de 500 millions d'euros gérés dans le cadre de « Fonds Communs de Placements à Risques » (FCPR) ou de « Fonds Commun de Placement dans l'Innovation » (FCPI), Truffle Capital est dirigée par une équipe de quatre partenaires aux expériences entrepreneuriales et d'investissements réussies, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Truffle Capital gère ainsi :

- deux fonds institutionnels : Truffle Venture FCPR (lancé en 2003) et Truffle Capital II (lancé en 2008) ;
- treize fonds à destination des particuliers: Europe Innovation 2002 FCPI, Europe Innovation 2003 FCPI, Europe Innovation 2004 FCPI, Europe Innovation 2006 FCPI, UFF Innovation 5, UFF Innovation 7, Fortune FCPI, UFF Innovation 8, Fortune 2 FCPI, UFF Innovation 10, Innovation Pluriel FCPI, FCPI Fortune 3 et UFF Innovation 12.

Truffle Capital agit souvent en chef de file, en tant qu'investisseur unique ou majoritaire, et finance en particulier des « spin-offs » technologiques de grands groupes industriels, d'instituts de recherche technologiques et d'universités, mais aussi des jeunes pousses. Truffle Capital est soucieux de l'investissement socialement responsable par la nature de ses secteurs d'investissement, notamment la santé et les économies d'énergie.

L'unicité de l'équipe de Truffle Capital, des « entrepreneurs investisseurs », réside dans sa capacité à identifier les innovations qui répondent à des marchés nouveaux ; à promouvoir de l'opérationnel et des innovations de rupture, au-delà du simple financement, avec l'objectif de construire et de développer des sociétés technologiques à forte valeur potentielle, leaders potentiels de demain.

Truffle Capital est actionnaire de NEOVACS au travers de 9 fonds : FCPI Europe Innovation 2002, FCPI Europe Innovation 2003, FCPI Europe Innovation 2004, FCPI Europe Innovation 2006,

FCPI Fortune, FCPI UFF Innovation 5, FCPI UFF Innovation 7, FCPR Truffle Venture et FCPR Truffle Capital II.

- **Novartis Venture Fund :**

Créée en 1996, Novartis Venture Fund figure parmi les leaders mondiaux du capital risque dans le domaine de la santé. Novartis Venture Fund est la filiale spécialisée en Capital Risque du groupe Novartis. Novartis Venture Fund gère environ 700 millions de dollars et est présent à Bâle en Suisse et à Cambridge. Novartis Venture Fund compte en 2011 65 participations actives.

- **OTC Asset Management :**

OTC Asset Management est une société de gestion indépendante agréée par l'AMF investissant essentiellement dans des sociétés non cotées dans les secteurs des Technologies de l'information (logiciels, hardware, télécommunications, internet, ...), des Sciences de la vie et dans d'autres domaines innovants (services, biens d'équipement, distribution, ...)

Les investissements sont réalisés pour le compte de clients privés et institutionnels au travers de fonds : FCPI (Fonds Commun de Placement dans l'Innovation), FIP (Fonds d'Investissement de Proximité) et FCPR (Fonds Commun de Placement à Risques) offrant divers avantages fiscaux. OTC AM gère ainsi plus d'une vingtaine de fonds d'investissements

Depuis sa création, OTC AM a financé plus d'une centaine de sociétés. Ces investissements ont pour vocation d'apporter les capitaux nécessaires au développement de ces sociétés mais aussi, d'accompagner le management lors des décisions stratégiques et d'aider à la création de valeur au profit des actionnaires, dirigeants et salariés.

OTC AM est actionnaire de NEOVACS au travers de 2 fonds : FCPI OTC Entreprises 2 et FCPI OTC Entreprises 3.

### 18.1.2. Evolution de la répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2011, 2010 et 2009 :

Actionnaires	Au 31/12/2011			
	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% du capital	% et des droits de vote
Famille Zagury	656 700	1 313 400	4,21%	6,14%
Jean-François Bensahel	248 800	453 200	1,59%	2,12%
<b><i>Sous-total fondateurs</i></b>	<b><i>905 500</i></b>	<b><i>1 766 600</i></b>	<b><i>5,80%</i></b>	<b><i>8,26%</i></b>
Fonds gérés par Truffle Capital	5 422 911	8 923 711	34,76%	41,72%
Novartis Venture Fund	3 457 902	3 457 902	22,17%	16,17%
Fonds gérés par OTC AM	1 409 921	2 294 021	9,04%	10,72%
<b><i>Sous-total principaux investisseurs financiers</i></b>	<b><i>10 290 734</i></b>	<b><i>14 675 634</i></b>	<b><i>65,97%</i></b>	<b><i>68,61%</i></b>
Debioinnovation	333 400	416 800	2,14%	1,95%
Autres actionnaires historiques	420 900	841 800	2,70%	3,93%
Dirigeants et membres des comités	69 000	133 000	0,44%	0,62%
Autodétention	24 432	0	0,16%	0,00%
Public	3 555 700	3 555 700	22,79%	16,62%
<b>TOTAL</b>	<b>15 599 666</b>	<b>21 389 534</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Actionnaires	Au 31/12/2010			
	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% du capital	% et des droits de vote
Famille Zagury	656 700	1 313 400	5,05%	6,77%
Jean-François Bensahel	248 800	453 200	1,92%	2,33%
<b><i>Sous-total fondateurs</i></b>	<b>905 500</b>	<b>1 766 600</b>	<b>6,97%</b>	<b>9,10%</b>
Fonds gérés par Truffle Capital	5 145 900	9 285 600	39,61%	47,84%
Novartis Venture Fund	3 457 902	3 457 902	26,62%	17,82%
Fonds gérés par OTC AM	1 347 421	2 231 521	10,37%	11,50%
<b><i>Sous-total principaux investisseurs financiers</i></b>	<b>9 951 223</b>	<b>14 975 023</b>	<b>76,60%</b>	<b>77,16%</b>
Debioinnovation	83 400	166 800	0,64%	0,86%
Autres actionnaires historiques	408 400	816 800	3,15%	4,21%
Dirigeants et membres des comités	83 100	166 200	0,63%	0,86%
Autodétention	44 200	0	0,34%	0,00%
Public	1 515 850	1 515 850	11,67%	7,81%
<b>TOTAL</b>	<b>12 991 673</b>	<b>19.407.273</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Actionnaires	Au 31/12/2009*			
	Nombre d'actions (capital non dilué)	Nombre de droits de vote	% du capital	% et des droits de vote
Famille Zagury	656 700	656 700	7,80%	7,80%
Jean-François Bensahel	204 400	204 400	2,43%	2,43%
<b><i>Sous-total fondateurs</i></b>	<b>861 100</b>	<b>861 100</b>	<b>10,22%</b>	<b>10,22%</b>
Fonds gérés par Truffle Capital	4 139 800	4 139 800	49,14%	49,14%
Novartis Venture Fund	1 920 400	1 920 400	22,80%	22,80%
Fonds gérés par OTC AM	884 100	884 100	10,49%	10,49%
<b><i>Sous-total principaux investisseurs financiers</i></b>	<b>6 944 300</b>	<b>6 944 300</b>	<b>82,43%</b>	<b>82,43%</b>
Debioinnovation	83 400	83 400	0,99%	0,99%
Autres actionnaires historiques	471 900	471 900	5,60%	5,60%
Dirigeants et membres des comités	63 900	63 900	0,76%	0,76%
Autodétention	0	0	0,00%	0,00%
Public	0	0	0,00%	0,00%
<b>TOTAL</b>	<b>8 424 600</b>	<b>8 424 600</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

\* En tenant compte de la division du nominal par 100 adoptée lors de l'Assemblée générale du 15 février 2010 sous la condition suspensive de l'admission à la cotation des actions NEOVACS sur le marché de NYSE-Alternext Paris.

## 18.2. DROITS DE VOTE

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

Cependant, en application de l'article 13 des statuts et conformément aux dispositions du Code de commerce, toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficie d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

### 18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les fonds gérés par Truffle Capital détiennent plus de 40% des droits de vote de la Société et détiennent ainsi le contrôle de la Société. Cependant, la Société a mis en place des règles de bonne gouvernance d'entreprise avec notamment la nomination de trois d'administrateurs indépendants, soit un tiers du nombre total d'administrateurs de NEOVACS. Truffle Capital ne compte d'un seul représentant au sein de ce conseil d'administration. La Société estime qu'il n'y a pas de contrôle exercé de manière abusive par Truffle Capital.

### 18.4. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

## 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

### 19.1. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

- **Au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2011 :**

En 2011, la société NEOVACS a comptabilisé en charge 80 000 euros au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant, Monsieur Daniel Zagury est un actionnaire et administrateur de la Société.

- **Au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2010 :**

En 2010, la société NEOVACS a comptabilisé en charge 80 000 euros au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant, Monsieur Daniel Zagury est un actionnaire et administrateur de la Société.

### 19.2. RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2011)

« **NEOVACS SA**  
3-5, Impasse Reille  
75014 Paris

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

#### CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

## CONVENTION DEJA APPROUVEE PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

### **Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

#### **Contrat de travail entre la société NEOVACS et M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général**

Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général est titulaire d'un contrat de travail à durée indéterminée qui définit les conditions d'emploi de Monsieur Fanneau de la Horie en qualité de Directeur du développement pharmaceutique et de l'expansion internationale avec un statut de cadre supérieur dirigeant. Au titre de ce contrat Monsieur Fanneau de la Horie perçoit une rémunération annuelle fixe et un bonus annuel potentiel de 40% du salaire fixe sous réserve de la réalisation effective dans les délais prévus des objectifs professionnels définis par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de Rémunération. Ces éléments sont réévalués chaque année. Le contrat prévoit également un avantage en nature sous forme de mise à disposition d'un véhicule de fonction.

En cas de rupture de ce contrat à l'initiative de la société (sauf cas de faute grave ou lourde), Monsieur Fanneau de la Horie pourrait bénéficier d'une indemnité spécifique égale à trois mois de son salaire de base brut, hors bonus et primes.

#### **Convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation**

Une convention de prestation de services, prolongée par voie d'avenants successifs, se poursuit avec la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, administrateur et actionnaire de la société. Au titre de cette convention, la société Médecine et Innovation met à la disposition de la société NEOVACS ses compétences scientifiques et techniques spécifiques dans le domaine des kinoides pour contribuer au programme de R&D en apportant sa contribution scientifique et intellectuelle, former les scientifiques de la société NEOVACS et organiser des réunions avec des tiers dans le cadre de travaux de recherches.

Le montant forfaitaire des honoraires facturés par la société Médecine et Innovation à NEOVACS s'élève à 80 000 euros au titre de l'exercice 2011.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 27 février 2012

Le commissaire aux comptes

**PricewaterhouseCoopers Audit**

Pierre Riou  
Associé »



19.3. RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES  
CONVENTIONS REGLEMENTEES (ASSEMBLEE GENERALE  
D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31  
DECEMBRE 2010)

**« NEOVACS SA**

3-5, Impasse Reille  
75014 Paris

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

CONVENTION DEJA APPROUVEE PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

**Convention approuvée au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

**Contrat de travail entre la société NEOVACS et M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général**

Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général est titulaire d'un contrat de travail à durée indéterminée qui définit les conditions d'emploi de Monsieur Fanneau de la Horie en qualité de Directeur du développement pharmaceutique et de l'expansion internationale avec un statut de cadre supérieur dirigeant. Au titre de ce contrat Monsieur Fanneau de la Horie perçoit une rémunération annuelle fixe et un bonus annuel potentiel de 40% du salaire fixe sous réserve de la réalisation effective dans les délais prévus des objectifs professionnels définies par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de Rémunération. Ces éléments sont réévalués chaque année. Le contrat prévoit également un avantage en nature sous forme de mise à disposition d'un véhicule de fonction.

En cas de rupture de ce contrat à l'initiative de la société (sauf cas de faute grave ou lourde), Monsieur Fanneau de la Horie pourrait bénéficier d'une indemnité spécifique égale à trois mois de son salaire de base brut, hors bonus et primes.

### **Convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation**

Une convention de prestation de services, prolongée par voie d'avenants successifs, se poursuit avec la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, administrateur et actionnaire de la société. Au titre de cette convention, la société Médecine et Innovation met à disposition de la société NEOVACS ses compétences scientifiques et techniques spécifiques dans le domaine des kinoïdes pour contribuer au programme de R&D en apportant sa contribution scientifique et intellectuelle, former les scientifiques de la société NEOVACS et organiser des réunions avec des tiers dans le cadre de travaux de recherches.

Le terme de cette convention, une nouvelle fois prolongée par avenant en date du 15 octobre 2010, est dorénavant le 30 septembre 2011. Le montant forfaitaire des honoraires facturés par la société Médecine et Innovation à NEOVACS s'élève à 80 000 euros au titre de l'exercice 2010.

### **Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs et résiliées au cours de l'exercice écoulé**

Par ailleurs, nous avons été informés de la résiliation, préalablement à l'admission des titres de la société à la cotation sur le marché Alternext, de l'accord d'investissement et du pacte d'actionnaires qui avaient été signés en 2007 entre votre société, la société Novartis Venture Fund, les fonds gérés par Invest In Europe SAS (Truffle Capital) et les fonds gérés par OTC Asset Management. Le protocole d'investissement de 2007 n'a donc pas été mis en œuvre et un nouveau pacte d'actionnaires s'est substitué en 2010 au pacte de 2007.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 17 mars 2011

Le commissaire aux comptes

**PricewaterhouseCoopers Audit**

Pierre Riou  
Associé »

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

### 20.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

#### 20.1.1. Comptes sociaux de NEOVACS au 31 décembre 2011 en normes françaises

<b>BILAN ACTIF</b>				
En Euros	<b>31/12/2011</b>			<b>31/12/2010</b>
	<b>12 mois</b>			<b>12 mois</b>
	<b>Brut</b>	<b>Amort. dépréciat.</b>	<b>Net</b>	<b>Net</b>
<b>ACTIF IMMOBILISE (Note 3)</b>				
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Concessions, brevets, licences, logiciels, dits & val. similaire	66 612	51 108	15 504	18 629
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	261 123	146 243	114 880	96 907
Autres immobilisations corporelles	124 696	99 336	25 359	30 418
<b>Immobilisations financières</b>				
Autres titres immobilisés	82 362		82 362	107 406
Autres immobilisations financières	213 456		213 456	131 443
	<b>748 248</b>	<b>296 687</b>	<b>451 561</b>	<b>384 804</b>
<b>ACTIF CIRCULANT</b>				
<b>Avances et acomptes versés sur commandes (Note 4)</b>	87 500		87 500	320 000
<b>Créances (Note 5)</b>				
Clients et comptes rattachés	23 981		23 981	23 981
Autres créances	1 810 210		1 810 210	1 608 715
<b>Valeurs mobilières de placement (Note 6)</b>				
Autres titres	1 873 275		1 873 275	1 070 356
<b>Instruments de trésorerie (Note 7)</b>	8 500 000		8 500 000	7 000 000
<b>Disponibilités (Note 8)</b>	215 096		215 096	307 190
Charges constatées d'avance (Note 9)	102 375		102 375	70 546
	<b>12 612 437</b>	<b>0</b>	<b>12 612 437</b>	<b>10 400 788</b>
Écart de conversion Actif (Note 9)	177 577		177 577	158 302
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>13 538 262</b>	<b>296 687</b>	<b>13 241 575</b>	<b>10 943 894</b>

## BILAN PASSIF

Euros	31/12/2011 12 mois	31/12/2010 12 mois
	<b>Net</b>	<b>Net</b>
<b>CAPITAUX PROPRES (Note 10)</b>		
Capital (dont versé : € 2 339 949,90)	2 339 950	1 948 751
Primes d'émission, de fusion, d'apport	48 360 885	38 833 794
Réserves réglementées		
Report à nouveau	-34 437 348	-25 454 060
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	-8 114 040	-8 983 287
	<b>8 149 447</b>	<b>6 345 197</b>
<b>AUTRES FONDS PROPRES</b>		
Avances conditionnées (1) (Note 11)	<b>2 678 502</b>	<b>2 194 467</b>
<b>PROVISIONS</b>		
Provisions pour risques (Note 12)	177 577	158 302
	<b>177 577</b>	<b>158 302</b>
<b>DETTES (1)</b>		
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit (2)	3 494	4 467
Emprunts et dettes financières – Autres (3) (Note 14)	862 240	713 597
Fournisseurs et comptes rattachés	693 694	846 376
Dettes fiscales et sociales	635 987	639 474
Autres dettes	40 634	41 981
	<b>2 236 049</b>	<b>2 245 895</b>
Écarts de conversion Passif (Note 15)	<b>0</b>	<b>34</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>13 241 575</b>	<b>10 943 894</b>
(1) Dont à plus d'un an (a)	<b>3 515 741</b>	<b>2 658 064</b>
(1) Dont à moins d'un an (a)	<b>1 398 809</b>	<b>1 782 297</b>
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque		
(3) Dont emprunts participatifs		

(a) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

## COMPTE DE RESULTAT

Euros	31/12/2011 12 mois			31/12/10 12 mois
	France	Exportation	Total	Total
<b>Produits d'exploitation (1)</b>				
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)				
<b>Chiffre d'affaires net</b>				
Subventions d'exploitation (Note 18)			363 898	
Reprises sur provisions et transfert de charges			27 405	15 229
Autres produits			313	1 893
			<b>391 616</b>	<b>17 122</b>
<b>Charges d'exploitation (2)</b>				
Achat de matières premières et autres approvisionnements			464 336	639 154
Autres achats et charges externes (a)			7 605 830	6 783 856
Impôts, taxes et versements assimilés			35 205	29 951
Salaires et traitements			1 679 199	1 705 147
Charges sociales			717 862	809 111
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions :				
- Sur immobilisations : dotations aux amortissements			58 522	47 401
- Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				
Autres charges			34 156	41 156
			<b>10 595 110</b>	<b>10 055 777</b>
<b>RES ULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>-10 203 494</b>	<b>-10 038 655</b>
<b>Produits financiers</b>				
D'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)			108 972	50 007
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges			177 476	57 867
Différences positives de change			2 608	12 600
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			8 992	7 636
			<b>298 048</b>	<b>128 110</b>
<b>Charges financières</b>				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			177 577	177 476
Intérêts et charges assimilées (4)			108 282	172 899
Différences négatives de change			6 851	16 240
			<b>292 710</b>	<b>366 614</b>
<b>RES ULTAT FINANCIER (note 19)</b>			<b>5 338</b>	<b>-238 504</b>
<b>RES ULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>-10 198 156</b>	<b>-10 277 159</b>

## COMPTE DE RESULTAT (Suite)

Euros	31/12/2011 12 mois	31/12/2010 12 mois
	Total	Total
<b>Produits exceptionnels</b>		
Sur opérations de gestion	450 000	
Sur opérations en capital	71 713	8
	<b>521 713</b>	<b>8</b>
<b>Charges exceptionnelles</b>		
Sur opérations de gestion		
Sur opérations en capital	33 919	21 922
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
	<b>33 919</b>	<b>21 922</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL (Note 20)</b>	<b>487 794</b>	<b>-21 914</b>
Impôts sur les bénéfices (Note 21)	<b>-1 596 322</b>	<b>-1 315 786</b>
<b>Total des produits</b>	<b>1 211 377</b>	<b>145 240</b>
<b>Total des charges</b>	<b>9 325 418</b>	<b>9 128 527</b>
<b>BENEFICE OU PERTE</b>	<b>-8 114 040</b>	<b>-8 983 287</b>
(a) Y compris :		
- Redevances de crédit-bail mobilier		
- Redevances de crédit-bail immobilier		
(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs		
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs		
(3) Dont produits concernant les entités liées		
(4) Dont intérêts concernant les entités liées		

## TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Euros	31/12/2011 12 mois	31/12/2010 12 mois
<b>Flux de trésorerie liés activités opérationnelles</b>		
Résultat de l'exercice	-8 114 040	-8 983 287
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités		
Amortissement et dépréciations	58 623	167 010
Provisions		
Plus / moins-values de cession d'actifs	-487 794	21 914
Variations du fonds de roulement	-84 097	696 368
<b>Trésorerie nette absorbée par les opérations</b>	<b>-8 627 308</b>	<b>-8 097 995</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>		
Acquisitions d'actifs immobilisés	-68 311	-84 570
Cession / (acquisition) d'instrument financiers courants		-222 050
Cession / (acquisition) d'actifs financiers détenus jusqu'à l'échéance		
<b>Trésorerie nette provenant des /(absorbée par les) activités d'investissement</b>	<b>-68 311</b>	<b>-306 620</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</b>		
Produits net de l'émission de l'émission d'actions	9 918 290	9 281 941
Encaissement provenant de nouveaux emprunts et avances conditionnées (1)	1 084 035	5 210 850
Remboursements d'emprunts et avances conditionnées	-125 000	-20 826
<b>Trésorerie nette provenant des activités de financement</b>	<b>10 877 325</b>	<b>14 471 965</b>
Gains / pertes de change sur la trésorerie		
<b>Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	<b>2 181 706</b>	<b>6 067 350</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture (Note 2.15)	8 351 091	2 283 741
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à clôture (Note 2.15)</b>	<b>10 532 797</b>	<b>8 351 091</b>

<b>Analyse de la trésorerie au 31 décembre 2011</b>	
Valeurs mobilières de placement	<b>1 873 275</b>
Instruments de trésorerie	<b>8 500 000</b>
Disponibilités (Note 8)	<b>215 096</b>
dont: intérêts courus à recevoir (Note 8)	<b>-55 574</b>
<b>Trésorerie totale</b>	<b>10 532 797</b>

(1) : Les emprunts obligataires émis en 2010 ont ensuite été convertis en capitaux propres au cours du même exercice. Cette opération de conversion n'a pas généré de flux de trésorerie et n'apparaît donc pas dans ce tableau.

## ANNEXE DES COMPTES ANNUELS

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2011. Cet exercice a une durée de douze mois couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2011.

Les comptes de l'exercice 2011, qui dégagent une perte de 8 114 040 euros, ont été arrêtés le 16 février 2012 par le conseil d'administration.

Le bilan, le compte de résultat et les notes annexes sont présentés en Euros sauf mention contraire.

### 1. EVENEMENTS MARQUANTS :

Au cours de l'exercice, la société a procédé à plusieurs augmentations de capital qui lui ont procuré un produit net total de 9 914 190,48 euros et ont permis l'amélioration de la trésorerie par rapport au 31 décembre 2010:

- Une augmentation de capital de 37 500,00 euros pour le porter de 1 948 750,95 à 1 986 250,95 euros par émission de 250 000 actions ordinaires nouvelles de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 38 833 793,70 à 39 796 293,70 euros ;
- Une augmentation de capital de 46 875,00 euros pour le porter de 1 986 250,95 à 2 033 125,95 euros par émission de 312 500 actions ordinaires nouvelles de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 39 796 293,70 à 40 963 162,70 euros (36 256 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 285 013,65 euros pour le porter de 2 033 125,95 à 2 318 139,60 euros par émission de 1 900 091 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 40 963 162,70 à 47 830 086,26 euros (448 426,79 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 15 825,00 euros pour le porter de 2 318 139,60 à 2 333 964,60 euros par émission de 105 500 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 47 830 086,26 à 48 222 433,26 euros (13 828,00 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 5 565,30 euros pour le porter de 2 333 964,60 à 2 339 529,90 euros par émission de 37 102 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 48 222 433,26 à 48 351 707,15 euros (13 568,81 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital de 420,00 euros pour le porter de 2 339 529,90 à 2 339 949,90 euros par émission de 2 800 actions ordinaires nouvelles à 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant simultanément portée de 48 351 707,15 à 48 356 785,23 euros. Cette augmentation de capital résulte de l'exercice de 28 BCE 2003 (actions nouvelles souscrites au prix unitaire de 1,9636 €).

De plus, la société a également reçu un bulletin de souscription pour 10 000 BSA 2010-3 pour un montant de 4 100 €, conformément aux droits attribués par le Conseil d'administration du 6 mai 2010, portant la prime d'émission de 48 356 785,23 euros à 48 360 885,23 euros. Le versement n'ayant pas été effectué à la clôture de l'exercice, une créance du même montant a été comptabilisée.

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2011 a été comptabilisé sur la ligne « impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 1 596 322 €, et figure en créances pour ce même montant.

La société a reçu de la part de l'Oséo au titre de l'étape clé 2 une avance remboursable d'un montant de 1 084 035 € et une subvention d'un montant de 363 898 €.



La société a constaté l'échec du projet VEGF pour lequel une avance remboursable de 600 000 € avait été perçue. Le contrat Oséo prévoyait le remboursement forfaitaire d'une somme de 150 000 €, en conséquence le solde de 450 000 € a été comptabilisé en produits exceptionnels.

## 2. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES :

Les comptes de la société Néovacs ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la réglementation Comptable).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes:

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la **Continuité de l'exploitation** a été retenue par le conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le fait qu'elle est encore dans sa phase de développement pendant laquelle des dépenses de recherche non capitalisables sont encourues alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé;
- Les prévisions de trésorerie établies par la direction confirment que la société devrait être en mesure de poursuivre ses activités de recherche jusqu'au 4<sup>ème</sup> trimestre 2012. Pour assurer le financement de ses activités au-delà de 2012, de nouvelles levées de fonds seront nécessaires et sont d'ores et déjà à l'étude.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

### 2.1 - IMMOBILISATIONS INCORPORELLES :

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation prévue par la société. Les immobilisations incorporelles sont essentiellement composées de brevets principalement amortis sur une durée de 20 ans.

### 2.2 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES :

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production par l'entreprise, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, et après déduction des rabais commerciaux, remises et escomptes de règlements obtenus.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien. Le montant amortissable d'un actif peut être diminué de la valeur résiduelle.

Cette dernière n'est toutefois prise en compte que lorsqu'elle est à la fois significative et mesurable.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

<b>Immobilisations</b>	<b>Durée</b>	<b>Mode</b>
Matériel et outillage	5 ans	Linéaire
Agencements et installations divers	3 à 8 ans	Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 ans	Linéaire
Mobilier	5 ans	Linéaire

### 2.3 - IMMOBILISATIONS FINANCIERES :

- Autres titres immobilisés

La société a conclu un contrat de liquidité au cours de l'exercice précédent dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres Néovacs sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition. Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture.

Les résultats sur cession d'actions propres sont déterminés selon la méthode du « premier entré – premier sorti ».

- Autres immobilisations financières

Elles sont constituées :

- de dépôts de garantie versés enregistrés à leur valeur nominale et
- du solde des sommes versées au titre du contrat de liquidité sur actions propres.

### 2.4 - CREANCES :

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciation éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les autres créances comprennent essentiellement la valeur nominale du crédit d'impôt recherche, qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition, correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées,

### 2.5 - VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT :

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement est constitué :

- du prix d'achat,
- des coûts directement attribuables,
- diminué des remises, rabais ou escomptes obtenus.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

### 2.6- INSTRUMENTS DE TRESORERIE :

Ils comprennent les comptes à terme figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

### 2.7 - OPERATIONS EN DEVISES ETRANGERES :

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan dans les postes "écarts de conversion" actifs et passifs. Les écarts de conversion – Actif font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent (cf. Note 12).

#### *2.8 - PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :*

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N° 2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertain.

Ces provisions couvrent notamment le risque de change que représente l'écart de conversion – Actif (cf. Note 2.7 et 12).

#### *2.9 - INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE :*

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

#### *2.10 – AVANCES REMBOURSABLES ACCORDEES PAR DES ORGANISMES PUBLICS :*

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées » (Note 11). Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 14.

#### *2.11 – EMPRUNTS :*

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

#### *2.12 – RESULTAT COURANT - RESULTAT EXCEPTIONNEL :*

Le résultat courant avant impôt enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant.

Il s'agit notamment des éléments suivants:

- Transferts de charges d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

Il s'agit notamment des éléments suivants:

- Solde de l'avance remboursable Oséo sur la base du forfait contractuel.

#### *2.13 – SUBVENTIONS RECUES :*

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Les subventions d'investissement destinées à l'acquisition de valeurs immobilisées sont initialement enregistrées en capitaux propres, puis font l'objet d'une reconnaissance en produits courants au rythme des amortissements pratiqués sur les valeurs immobilisées correspondantes.

#### *2.14 – CHARGES DE SOUS-TRAITANCE :*

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

#### *2.15 – TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE*

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Valeurs mobilières de placement », « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », dans la mesure où les valeurs mobilières de placement et les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Les disponibilités ne sont retenues dans la trésorerie qu'après déduction des intérêts à recevoir inclus sous cette rubrique.

L'analyse de la trésorerie ainsi définie est fournie au pied du tableau de flux de trésorerie.

#### *2.16 – ACTIONS GRATUITES ATTRIBUEES*

La décision du conseil d'administration d'attribuer des actions gratuites (Note 10) ayant précisé qu'il ne peut s'agir que d'actions nouvelles à émettre, la société ne supportera directement aucune charge en cas de levée d'option par les bénéficiaires et il n'est donc pas constitué de provision dans les comptes à ce titre.

#### *2.17 – FRAIS D'AUGMENTATION DE CAPITAL*

Ces frais sont imputés sur le montant de la prime d'émission afférente à l'augmentation de capital, si la prime est suffisante pour permettre l'imputation de la totalité de ces frais. L'excédent des frais est comptabilisé en charges.

L'imputation de ces frais d'émission s'effectue avant effet d'impôts, du fait de la situation structurellement déficitaire de la société dans sa phase de développement.

### 3. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES:

Exercice clos le 31 décembre 2011 - Valeurs brutes

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		
		Réévaluations	Acquisitions	
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres postes d'immobilisations incorporelles	66 612			
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	205 777		60 368	
Installations générales, agencements et aménagement divers	71 925			
Matériel de bureau et informatique, mobilier	61 390		7 943	
	<b>339 091</b>		<b>68 311</b>	
<b>Immobilisations financières</b>				
Actions propres	126 580			
Dépôts de garantie	79 938			
Contrat de liquidité	51 506		82 012	
	<b>258 023</b>	<b>0</b>	<b>82 012</b>	
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>663 726</b>		<b>150 322</b>	
	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'origine
	Par virement	Par cession		
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres postes d'immobilisations incorporelles			66 612	
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		5 022	261 123	
Installations générales, agencements et aménagement divers		7 100	64 824	
Matériel de bureau et informatique, mobilier		9 461	59 871	
<b>Total</b>		<b>21 584</b>	<b>385 819</b>	
<b>Immobilisations financières</b>				
Actions propres		44 218	82 362	
Dépôts de garantie			79 938	
Contrat de liquidité			133 517	
<b>Total</b>		<b>44 218</b>	<b>295 816</b>	
<b>TOTAL GENERAL</b>		<b>65 802</b>	<b>748 247</b>	

Exercice clos le 31 décembre 2011– Amortissements

<b>SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE</b>				
<b>Immobilisations Amortissables</b>	<b>Valeur en début d'ex.</b>	<b>Augment. Dotations</b>	<b>Diminutions Sorties / Rep.</b>	<b>Valeur en fin d'exercice</b>
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres immobilisations incorporelles	47 983	3 125		51 108
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	108 870	42 395	5 022	146 243
Installations générales, agencements et aménagements divers	58 264	6 118	7 100,31	57 282
Matériel de bureau et informatique, mobilier	44 631	6 884	9 461,28	42 054
<b>Total</b>	<b>211 766</b>	<b>55 397</b>	<b>21 584</b>	<b>245 579</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>259 749</b>	<b>58 522</b>	<b>21 584</b>	<b>296 687</b>

Actions propres et contrat de liquidité:

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place pour assurer la régularité de cotation du titre, Néovacs a mis 200 000 euros à disposition du prestataire de services d'investissement afin de lui permettre d'exercer son activité d'apporteur de liquidité.

Au 31 décembre 2011, Néovacs détient 24 432 actions propres dont la valeur brute (valeur d'acquisition) s'élève à 82 361 euros.

Aucune provision pour dépréciation n'a été comptabilisée au 31 décembre 2011 conformément aux règles comptables, la différence entre la valeur d'acquisition et la valeur obtenue en multipliant le nombre d'actions propres détenues par le cours moyen officiel de bourse du dernier mois de la situation comptable dégageant une plus-value latente de 2 487 euros. La provision pour dépréciation de 19 174 euros comptabilisée au 31 décembre 2010 a donc été reprise. Par ailleurs, les cessions d'actions propres ont généré sur l'exercice une plus-value nette de 37 795 euros, calculée selon la méthode du premier entré premier sorti et enregistrée en résultat exceptionnel (Note 20).

Le montant des fonds restant disponibles pour permettre au prestataire d'exercer son activité d'apporteur de liquidité s'élève à 133 518 euros et est présenté sur la ligne « autres immobilisations financières ».

Au 31 décembre 2010, Néovacs détenait 44 200 actions propres acquises pour 126 579,87 euros et dépréciées pour 19 173,87 euros. Le montant des fonds restant disponibles sur le compte de liquidité s'élevait à 51 505,85 euros.

Exercice clos le 31 décembre 2011–Dépréciations

<b>SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE</b>				
	<b>Montant au début d'ex.</b>	<b>Augment. Dotations</b>	<b>Diminutions Reprises</b>	<b>Montant à la fin d'exercice</b>
<b>Dépréciations</b>				
Sur actions propres	19 174		19 174	0
<b>Total</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>

**4. AVANCES ET ACOMPTES VERSES SUR COMMANDES :**

Une avance de 87 500 euros (solde au 31 décembre 2011) a été versée à un fournisseur dans le cadre d'un contrat de prestation de services. Elle est utilisée à des fins de fonds de roulement pour le règlement des factures émises par ce dernier.

## 5. CREANCES :

Au 31 décembre 2011, il n'existe aucune provision pour dépréciation.

Le crédit d'impôt recherche acquis par la société est comptabilisé en créances jusqu'à son paiement par l'Etat. Ces créances sont remboursables dans l'année suivant celle de leur constatation, la société répondant aux critères de la PME européenne.

Les tableaux ci après détaillent les composantes du poste « Créances » au 31 décembre 2011 :

ÉTAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
<b>De l'actif circulant</b>			
Autres créances clients	23 981	23 981	
Impôts sur les bénéfices	1 596 322	1 596 322	
Taxe sur la valeur ajoutée	167 819	167 819	
Autres impôts taxes et versements assimilés	13 647	13 647	
Débiteur divers	32 422	32 422	
<b>Total</b>	<b>1 834 191</b>	<b>1 834 191</b>	<b>0</b>

- Impôts sur les bénéfices : correspond à la créance au titre du crédit d'impôt recherche de 2011, soit 1 596 322 €,

Les créances de crédit impôt recherche envers l'Etat constatées antérieurement au 31 décembre 2010 (CIR 2010 pour 1 315 786 euros), et les créances antérieures partiellement cédées à l'Oséo Financement (CIR 2007), ont été intégralement encaissées sur l'exercice 2011.

## 6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT:

- Autres titres

Les valeurs mobilières de placement sont composées uniquement de SICAV monétaires et FCP à court terme dont la valeur de marché à la clôture est précisée, ci-après :

	31/12/2011	31/12/2010
Valeur vénale VMP	50 205	249 043
Valeur comptable VMP	50 092	248 894
Provision VMP	0	0
Valeur vénale FCP	1 832 815	821 884
Valeur comptable FCP	1 823 183	821 462
provision FCP	0	0

## 7. INSTRUMENTS DE TRESORERIE :

Ce poste comprend uniquement des comptes à terme contractés selon les modalités suivantes :

	31/12/2011	Durée	Terme
CAT	2 000 000 €	7 mois	16/01/2012
CAT	3 000 000 €	9 mois	16/03/2012
CAT	2 000 000 €	7 mois	29/05/2012
CAT	1 500 000 €	7 mois	18/06/2012

Ceux-ci peuvent être débloqués par anticipation, avec pour conséquence la perte des intérêts à recevoir correspondants, sans risque de perte de capital.

Au 31 décembre 2011, les intérêts courus à recevoir ont été comptabilisés sous la rubrique Disponibilités pour un montant de 55 574€ dans la mesure où les CAT seront portés à leur terme.

## 8. DISPONIBILITES:

Ce poste comprend les comptes bancaires courants, ainsi que des intérêts courus à recevoir pour un montant de 55 574 € au 31 décembre 2011 (26 455 € au 31 décembre 2010).

## 9. COMPTES DE REGULARISATION - ACTIF :

### 9.1 - DETAIL DES PRODUITS À RECEVOIR

	31/12/2011	31/12/2010
Autres créances		
Fourn avoir à recevoir	21 811	906
Etat, produits à recevoir	13 647	6 703
Total	35 458	7 609
Disponibilités		
Intérêts courus CAT	55 574	26 455
Total	55 574	26 455
TOTAL GENERAL	91 032	34 064

### 9.2 - CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

	31/12/2011	31/12/2010
CCA	102 375	70 546

Au 31 décembre 2011, le montant des charges constatées d'avance est constitué principalement de frais d'assurance et de location des locaux.

### 9.3 – ECARTS DE CONVERSION – ACTIF

Les écarts de conversion – Actif concernent essentiellement la dette envers Debiopharm libellée en Francs Suisses (Note 14– Emprunts et Dettes financières – Autres). Ils font l'objet d'une provision pour risques et charges d'égale montant (Note 12 – Provisions pour risques et charges).



## 10. CAPITAUX PROPRES :

10.1 - Les variations des capitaux propres sur l'exercice 2011 sont présentées ci-après :

	Capital	Prime d'émission	Réserves indisponibles	RAN	Résultat	Total
<b>01/01/2011</b>	1 948 751	38 833 794	0	-25 454 060	-8 983 287	6 345 197
<b>Affectation du résultat 2010</b>				-8 983 287	8 983 287	0
<b>Augmentation de capital (CA 28/03/2011)</b>	37 500	962 500				1 000 000
<b>Augmentation de capital (CA 28/03/2011)</b>	46 875	1 166 869				1 213 744
<b>Augmentation de capital (CA 01/06/2011)</b>	285 014	6 866 924				7 151 937
<b>Augmentation de capital (CA 20/06/2011)</b>	15 825	392 347				408 172
<b>Augmentation de capital (CA 22/09/2011)</b>	5 565	129 274				134 839
<b>Augmentation de capital (CA 22/09/2011)</b>	420	5 078				5 498
<b>Souscription 10 000 BSA 2010-3</b>		4 100				
<b>Résultat de la période</b>					-8 549 040	-8 549 040
<b>31/12/2011</b>	<b>2 339 950</b>	<b>48 360 885</b>	<b>0</b>	<b>-34 437 348</b>	<b>-8 549 040</b>	<b>7 710 346</b>

10.2-Composition du capital social :

10.2.A - Synthèse à la clôture :

	31/12/2011	31/12/2010
Capital	2 339 949,90 €	1 948 750,95 €
Nombre d'actions	15 599 666	12 991 673
Valeur nominale	0,15 €	0,15 €

10.2.B – Analyse par catégorie d'actions :

Jusqu'au 15 avril 2010, le capital social était composé d'actions ordinaires et d'actions de préférence (catégories A et B). Les actions de préférence offraient à leur titulaire le droit de bénéficier d'une préemption et d'un agrément à leur profit en cas de cession d'actions ordinaires ainsi qu'un droit de préférence dans le boni de liquidation.

Depuis le 15 avril 2010, date de première cotation des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris SA, le capital social est composé exclusivement d'actions ordinaires.

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au 31/12/2010	Au 31/12/2011	Au 31/12/2010	Créés depuis le 31/12/2010	Convertis depuis le 31/12/2010	Au 31/12/2011
Actions ordinaires	0,15	0,15	12 991 673	2 607 993		15 599 666
Action de préférence A	-	-	0		0	0
Action de préférence B	-	-	0		0	0
<b>Total des actions émises</b>			<b>12 991 673</b>	<b>2 607 993</b>	<b>0</b>	<b>15 599 666</b>

### 10.3 Répartition du capital social et des droits de vote

Les 15 599 666 actions de 0,15 € de nominal composant le capital se répartissent comme suit :

Actionnaires	Nombre d'actions	Pourcentage de détention	Nombre de droits de vote	Pourcentage des droits de vote
Truffle Capital	5.422.911	34,76	8.923.711	41,67
OTC asset management	1.409.921	9,04	2.294.021	10,71
Novartis Venture Fund*	3.457.902	22,17	3.457.902	16,15
<b>Total Investisseurs institutionnels historiques</b>	<b>10.290.734</b>	<b>65,97</b>	<b>14.675.634</b>	<b>68,53</b>
Public	3.580.132	22,95	3.580.132	16,72
Fondateurs	905.500	5,80	1.766.600	8,25
Autres actionnaires historiques	420.900	2,70	841.800	3,93
Dirigeants et membres des Comités	69.000	0,44	133.000	0,62
Debioinnovation	333.400	2,14	416.800	1,95
<b>Total</b>	<b>15.599.666</b>	<b>100</b>	<b>21.413.966</b>	<b>100</b>

\*titres détenus au porteur depuis le 6 octobre 2010

Les écarts constatés entre les pourcentages de détention et de droits de vote sont dus aux actions détenant des droits de vote double car inscrites nominativement au bénéfice du même actionnaire depuis au moins deux ans.

#### 10.4 - Instruments financiers dilutifs

- Bons de Souscription d'Actions (BSA)

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSA émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2011, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA Dahlia (2001)	479	368	111		368	0	12/12/2011
BSA Dahlia (2004)	1 070	831	239		831	0	20/08/2014
BSA DebioInno	1 251	1 251	834		417	0	04/07/2015
BSA Bertrand/P. Verstraete (2003)	200	100	100			100	26/11/2013
BSA Bertrand (2005)	408	408				408	16/05/2015
BSA 2008	600	600				600	27/06/2013
BSA-C	9 500	9 500			9 500	0	19/10/2017
BSA-2010-1	40 000					40 000	06/05/2020
BSA-2010-2	48 000					48 000	06/05/2020
BSA-2010-3	20 000	10 000				20 000	06/05/2020
BSA-2010-4	30 000					30 000	06/05/2020
BSA-2011-1	60 000		60 000			0	
<b>TOTAL</b>	<b>211 508</b>	<b>23 058</b>	<b>61 284</b>	<b>0</b>	<b>11 116</b>	<b>139 108</b>	

L'assemblée Générale des actionnaires et le conseil d'administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de bons de souscriptions d'actions comme suit :

- 479 BSA émis par le Conseil d'administration du 21 décembre 2001 et par le Conseil d'administration du 4 mars 2002, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001, dont 368 BSA souscrits par l'ANVAR Oséo et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 88 BSA non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 28 février 2002 et 23 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 mars 2003, soit un solde de 368 BSA pouvant être exercés jusqu'au 12 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001.

Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 16,262Euros par action, soit un maximum de 36.800 actions.

Le Conseil d'administration du 6 mai 2010 a constaté l'exercice de 368 BSA donnant le droit de souscrire à 36.800 actions d'une valeur nominale de 0,15 Euro.

- 1.070 BSA émis par le Conseil d'administration du 24 août 2004 et par le Conseil d'administration du 28 septembre 2004 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 20 août 2004, dont 831 BSA souscrits par l'ANVAR Oséo et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 196 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 30 novembre 2004 et 43 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 décembre 2004, soit un solde de 831 BSA pouvant être exercés jusqu'au 20 août 2014 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 20 août 2004 ;

Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 7,22 Euros par action, soit un maximum de 83.100 actions.

Le Conseil d'administration du 6 mai 2010 a constaté l'exercice de 831 BSA donnant le droit de souscrire à 83.100 actions d'une valeur nominale de 0,15 Euro.

- 1.251 BSA émis par l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005, dont 1.251 BSA souscrits par l'actionnaire DEBIOINNOVATION dans le cadre du contrat d'entrée dans le capital signé le 16 juin 2005, prévoyant un investissement à terme de DEBIOINNOVATION dans NEOVACS de 2.001.600 Euros et 417 BSA exercés (constaté par le Conseil d'administration du 12 septembre 2006), soit un solde de 834 BSA pouvant être exercés jusqu'au 4 juillet 2015 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 12 euros par action, soit un maximum de 83.400 actions.  
L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires en date du 4 mai 2011 a constaté la renonciation par DEBIOINNOVATION à ses 834 BSA et procédé à leur annulation.

- 200 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 100 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration et 100 émis au profit d'un administrateur, devenus caducs du fait de l'absence de souscription à l'issue de la période d'exercice des BSA initialement fixée au 26 novembre 2008, soit un solde de 100 BSA pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013, dans la mesure où le délai d'exercice du solde de 100 BSA a été porté à 10 ans par l'Assemblée Générale du 1<sup>er</sup> octobre 2008 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 1,96 Euros par action, soit un maximum de 10.000 actions.

- 408 BSA émis par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 408 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration ; les 408 BSA deviendront caducs le 16 mai 2015, dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'assemblée générale du 16 mai 2005 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3.13Euros par action, soit un maximum de 40.800 actions.

- 600 BSA émis par l'Assemblée Générale du 27 juin 2008, dont 600 BSA souscrits par des administrateurs ; les 600 BSA deviendront caducs le 27 juin 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 27 juin 2008.  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 2,68 Euros par action, soit un maximum de 60.000 actions.

- 9.500 BSA émis par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009 et par le Conseil d'administration 12 janvier 2010 ; sur les 9.500 BSA émis 4.082 BSA deviendront caducs le 19 octobre 2017 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 8 ans à compter du Conseil d'administration du 19 octobre 2009 et 5.418 BSA deviendront caducs le 12 janvier 2018 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 8 ans à compter du Conseil d'administration du 12 janvier 2010.  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à un nombre d'actions compris entre 1/4 et 1/5 du nombre d'actions résultant de la conversion des OCA-C émises par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 et par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, au prix de souscription de 0,15 Euros par action.  
Le Conseil d'administration du 20 avril 2010 a constaté l'exercice des 9.500 BSA-C donnant le droit de souscrire à 425.757 actions ordinaires nouvelles.

- 40.000 « BSA-2010-1 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-1 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.  
Les BSA-2010-1, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.  
Chaque BSA-2010-1 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 48.000 « BSA-2010-2 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-2 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2010-2, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.  
Chaque BSA-2010-2 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 20.000 « BSA-2010-3 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-3 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2010-3, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.

Chaque BSA-2010-3 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

10.000 BSA-2010-3 ont été souscrits.

- 30.000 « BSA-2010-4 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-4 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2010-4, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.

Chaque BSA-2010-4 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 60.000 « BSA-2011-1 » émis par le Conseil d'administration du 1<sup>er</sup> juin 2011 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2011-1 deviendront caducs le 1<sup>er</sup> juin 2021 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA-2011-1 est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2011-1, pourront être souscrits à un prix égal à 10 % du prix de souscription d'une action ordinaire nouvelle par exercice d'un BSA-2011-1, sous réserve de l'avis de l'expert indépendant désigné par la Société pour procéder à l'évaluation des BSA-2011-1 en vue de la fixation de leur prix d'émission.

Chaque BSA-2011-1 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, à un prix égal à la moyenne pondérée des cinq dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA-2011-1, (soit 4,45 €), diminuée d'une décote de 15 %, soit un prix égal à 3,78 Euros.

Les 60.000 BSA-2011-1 n'ayant pas été souscrits dans le délai prévu par le règlement de plan sont devenus caducs et seront annulés lors de la prochaine assemblée générale des actionnaires.

Sur 211.508 BSA émis, 23.058 BSA ont été souscrits, 11.116 BSA ont été exercés et 61.284 BSA sont devenus caducs.

Au 31 décembre 2011, il reste donc un solde de 139.108 BSA non encore exercés à la clôture. Au cas où tous ces BSA seraient exercés, 248 800 actions nouvelles seraient créées, soit 1,59% du capital existant au 31 décembre 2011.

- Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSCPE émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2011, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Émis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2003 (émis par AG)	848	848	773		68	7	26/11/2013
BCE 2003 (émis par CA)	393	393	383		10	0	26/11/2014
BCE 2005	815	815	50			765	16/05/2015
BCE 2006	300	275	125			175	05/12/2011
BCE 2007	6 108	4 777	2 021			4 087	11/04/2017
BCE 2008	9 587	700	9 587			0	03/04/2013
<b>TOTAL</b>	<b>18 051</b>	<b>7 808</b>	<b>12 939</b>	<b>0</b>	<b>78</b>	<b>5 034</b>	

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de BSPCE comme suit :

- 848 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 848 BSPCE souscrits, 68 BSPCE exercés (constaté par le Conseil d'Administration du 20 novembre 2008 et par le Conseil d'administration du 12 décembre 2011) et 773 BSPCE annulés, soit un solde de 7 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE a été porté à 10 ans par l'assemblée générale du 1er octobre 2008 ;

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 1,96 Euros par action, soit un maximum de 700 actions.

- 393 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 18 mars 2004, le Conseil d'administration du 11 mai 2004 et le conseil d'administration du 26 novembre 2004, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 393 BSPCE souscrits, 10 BSPCE exercés (constaté par le Conseil d'administration du 12 décembre 2011) et 383 BSPCE annulés.

Il ne reste plus aucun BSPCE à exercer.

- 815 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 17 janvier 2006 et le Conseil d'administration du 24 octobre 2006, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 815 BSPCE souscrits, 50 BSPCE annulés, et 765 BSPCE, prolongés par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 de 5 années complémentaires, soit jusqu'au 16 mai 2015 ;

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,13 Euros par action, soit un maximum de 76.500 actions.

- 300 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006, dont 275 BSPCE souscrits et 125 BSPCE annulés, soit un solde de 175 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 5 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006 ;

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,13 Euros par action, soit un maximum de 17.500 actions.

- 6 108 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 6 juillet 2007 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, dont 4 777 BSPCE souscrits et 2 021 BSPCE annulés, soit un solde de 4 087 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 11 avril 2012 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, prolongé par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 ;

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,35 Euros par action, soit un maximum de 408.700 actions.

- 9 587 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 3 avril 2008, dont 700 BSPCE annulés et 8 887 BSPCE devenu caducs ; l'Assemblée Générale du 15 février 2010 a constaté la caducité des 8 887 BSPCE.

Sur 18 051 BSPCE émis, 7 808 BSPCE ont été souscrits, 78 BSPCE ont été exercés et 12.939 BSPCE ont été annulés.

Au 31 décembre 2011, il reste donc un solde de 5.034 BSPCE souscrits, non encore exercés à la clôture. Au cas où tous les BSPCE seraient exercés, 503 400 actions nouvelles seraient créées, soit 3,23% du capital existant au 31 décembre 2011.

#### ▪ Options de Souscription d'Actions (OSA)

Le tableau ci-dessous présente l'état des Options de Souscription d'Actions émises depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2011, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Emises	Attribuées (la souscription n'étant pas utile)	Annulées	Réserve	Exercées	Solde	Caducité
OSA-2010-1	70000	70000				70000	06/05/2020
OSA-2010-2	70000	70000				70000	06/05/2020
OSA-2010-3	400000	400000				400000	06/05/2020
OSA-2010-4	20000	20000				20000	06/05/2020
OSA-2010-5	10000	10000				10000	01/02/2021
<b>TOTAL</b>	<b>570 000</b>	<b>570 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>570 000</b>	

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution d'OSA comme suit :

- 70.000 OSA-2010-1 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 70.000 OSA-2010-1 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 70.000 OSA-2010-1 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-1 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-1 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 Euros par action, soit un maximum de 70.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-1 comme suit :

- 25% pourront être exercés en cas d'atteint de l'un ou l'autre des deux objectifs suivants :
  - (i) détermination de la dose immunogène cliniquement efficace chez des patients résistants aux mAbs pour cause d'anticorps dirigés contre ces mAbs (selon l'appréciation du Conseil d'Administration) ; ou
  - (ii) conclusion avant le 31 décembre 2010 d'un accord de partenariat industriel significatif (selon l'appréciation du Conseil d'Administration) reposant sur une valorisation de la Société supérieure ou égale à EUR 100.000.000 (cent millions) ;

- 75 % des OSA-2010-1 soit 52.500 OSA-2010-1, pourront être exercées par période mensuelle complète, à tout moment, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-1 calculé selon la règle suivante :

$$X = 52.500 \text{ multiplié par (nombre de mois écoulés depuis le 16 juin 2008) / 48}$$

- 70.000 OSA-2010-2 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 70.000 OSA-2010-2 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 70.000 OSA-2010-2 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-2 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-2 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 Euros par action, soit un maximum de 70.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-2 comme suit :

- 25 % des OSA-2010-2, soit 17.500 OSA-2010-2, pourront être exercés au jour de la conclusion d'un accord de partenariat permettant à la Société de bénéficier d'un paiement immédiat (upfront) de 20.000.000 Euros et au plus tard le 1er septembre 2013 ;
- 75 % des OSA-2010-2 soit 52.500 OSA-2010-2, pourront être exercées par période mensuelle complète, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-2 calculé selon la règle suivante et, pour la première fois à compter du 1er septembre 2010 :
 
$$X = 2.500 \text{ multiplié par nombre de mois écoulés depuis le 1er septembre 2009 / 48}$$

- 400.000 OSA-2010-3 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 400.000 OSA-2010-3 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 400.000 OSA-2010-3 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-3 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-3 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 Euros par action, soit un maximum de 400.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-2 comme suit :

- par période mensuelle complète commençant à courir à compter de l'attribution, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-3 calculé selon la règle suivante  
$$X = (\text{nombre total d'OSA-2010-3 attribués au Bénéficiaire}) \times (\text{nombre de mois écoulés depuis l'attribution}) / 48$$
- Toutefois, 30% des OSA-2010-3 deviendront immédiatement exerçables, à tout moment, en cas de succès de l'admission aux négociations et de première cotation des titres de la société sur le marché organisé Alternext de NYSE-Euronext, apprécié par le Conseil d'administration.

- 20.000 OSA-2010-4 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 20.000 OSA-2010-4 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 20.000 OSA-2010-4 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-4 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-4 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 Euros par action, soit un maximum de 20.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-4 comme suit :

- par période mensuelle jusqu'à l'expiration de son contrat de travail ; à l'issue de cette période les OSA-2010-4 pourront être exercés à tout moment pendant le délai de 10 ans mentionné ci-dessous ;
- Toutefois, 6 000 OSA-2010-4 deviendront immédiatement exerçables, à tout moment, en cas de succès de l'admission aux négociations et de première cotation des titres de la société sur le marché organisé Alternext de NYSE-Euronext, apprécié par le Conseil d'administration.

- 10.000 OSA-2010-5 émises par le Conseil d'administration du 9 février 2011 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 10.000 OSA-2010-5 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 10.000 OSA-2010-5 pouvant être exercées jusqu'au 1<sup>er</sup> février 2021 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-5 est de 10 ans à compter de la date d'embauche du bénéficiaire ;

Chaque OSA-2010-5 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix unitaire égal à la moyenne des cours cotés des dix séances de bourse précédant la date d'embauche, soit 2,7560 Euros, soit un maximum de 10.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-5 comme suit :

- 25 % des OSA-2010-5, soit 2.500 OSA-2010-5, pourront être exercés à la première date anniversaire de la signature du contrat de travail ;
- 25 % des OSA-2010-5, soit 2.500 OSA-2010-5, pourront être exercés à la deuxième date anniversaire de la signature du contrat de travail ;



- 50 % des OSA-2010-5 soit 5.000 OSA-2010-5, par période mensuelle complète, à compter du mois suivant la deuxième date anniversaire de la signature du contrat de travail, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-5 calculé selon la règle suivante :  

$$X = 5.000 \text{ multiplié par } (\text{Nombre de mois écoulés depuis la date de signature du contrat de travail} / 48)$$
- Toutefois, (i) en cas de conclusion d'un accord de partenariat significatif permettant à la Société de bénéficier d'un paiement « upfront » supérieur ou égal à EUR 10.000.000 (dix millions) hors « milestones » significatives et « royalties » significatives, 20% des OSA-2010-5 non encore exerçables au jour de la réalisation de cette condition deviendront immédiatement exerçables, à tout moment et (ii) en cas de réalisation d'une augmentation de capital par offre au public basée sur un prix par action supérieur ou égal à 6,24 Euros dont 0,15 Euro de valeur nominale et 6,09 Euros de prime d'émission, correspondant à une augmentation de capital d'un montant au moins égal à 10.000.000 (dix millions) Euros nominal et prime d'émission compris, 20% des OSA-2010-5 non encore exerçables au jour de la réalisation de cette condition deviendront immédiatement exerçables, à tout moment et (iii) en cas de conclusion d'un contrat de cession de titres de la Société ayant pour conséquence le changement du contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce ou en cas de cession de l'ensemble des actifs de la Société, le Bénéficiaire, quand bien même le délai stipulé ci-dessus ne serait pas échu ou les conditions prévues ci-dessus ne seraient pas réalisées, pourra exercer l'intégralité de ses OSA-2010-5 immédiatement, à tout moment.

Sur 570.000 OSA émises, 570.000 OSA ont été attribuées.

Au 31 décembre 2011, il reste donc un solde de 570.000 OSA attribuées, non encore exercées à la clôture, et susceptibles d'entraîner la création de 570 000 actions nouvelles, soit 3,65% du capital existant au 31 décembre 2011.

Les cotisations patronales versées sur l'exercice 2011 dans ce cadre se sont élevées à 770 €, sur la base de 25% du cours de bourse au 9 février 2011 soit 3,08 €.

Le passif maximal éventuel correspond aux cotisations patronales dues au cas où toutes les actions souscrites suite à l'exercice des OSA seraient cédées dans le délai d'indisponibilité fiscal.

Celui-ci a été évalué à 51 075 euros au 31 décembre 2011. Aucune provision n'a été comptabilisée à ce titre.

▪ Attribution d'Actions Gratuites (AAG)

Le tableau ci-dessous présente l'état des Actions Gratuites attribuées depuis la création de la société et non encore exercées au 31 décembre 2011, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Attribuées (la souscription n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises)	Annulées	Réserve	Exercées	Solde	Période d'acquisition	Période de conservation
AAG-2010-1	21000				21000	06/05/2012	06/05/2014
AAG-2010-2	21000				21000	06/05/2012	06/05/2014
<b>TOTAL</b>	<b>42 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42 000</b>		

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'attribution d'AAG à émettre, comme suit :

- 21.000 AAG-2010-1 attribuées par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 (la souscription aux AAG n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises), soit un solde de 21.000 AAG-2010-1 dont le Bénéficiaire pourra devenir propriétaire à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans à compter de l'attribution des AAG à son profit, soit à compter du 6 mai 2012 et qu'il s'engage à conserver pendant une période de conservation de deux ans, une fois que les actions lui auront été effectivement attribuées à l'issue de la période d'acquisition, soit jusqu'au 6 mai 2014.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

- 21.000 AAG-2010-2 attribuées par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 (la souscription aux AAG n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises), soit un solde de 21.000 AAG-2010-2 dont le Bénéficiaire pourra devenir propriétaire à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans à compter de l'attribution des AAG à son profit, soit à compter du 6 mai 2012 et qu'il s'engage à conserver pendant une période de conservation de deux ans, une fois que les actions lui auront été effectivement attribuées à l'issue de la période d'acquisition, soit à jusqu'au 6 mai 2014.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

42.000 AAG ont été attribuées.

Les cotisations patronales versées sur l'exercice 2010 dans ce cadre se sont élevées à 16 548 €, sur la base de 100% du cours de bourse au 6 mai 2010 soit 3,94 €.

Au 31 décembre 2011, il reste donc un solde de 42.000 AAG attribuées, non encore exercées à la clôture.

Le passif maximal éventuel correspond aux cotisations patronales dues au cas où toutes les actions souscrites suite à l'exercice des AAG seraient cédées dans le délai d'indisponibilité fiscal.

Celui-ci a été évalué à 65 583 euros au 31 décembre 2011. Aucune provision n'a été comptabilisée à ce titre.

## 11. AVANCES CONDITIONNEES :

Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oséo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.

La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

La société a reçu à ce titre sur 2010 une avance remboursable d'un montant de 963 137 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres ».

La société a reçu également à ce titre sur 2011 une avance remboursable d'un montant de 1 084 035 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 363 898 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

Le solde de ces aides ne devrait pas être reçu avant 2014.

L'aide reçue sous forme d'avance (total cumulé encaissé au 31 décembre 2011 et figurant au passif en Autres fonds propres : 2 678 502 €) devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la

cession de licences du vaccin TNF a-kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

Cette avance remboursable porte également intérêts au taux annuel de 4,59% (note 14.2).

## 12. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :

Au 31 décembre 2011, les provisions pour risques et charges correspondent au solde des Ecarts de conversion – Actif (Note 9.3).

SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
	Montant au début d'ex.	Augment. Dotations	Diminutions Reprises	Montant à la fin d'exercice
<b>Provisions pour risques et charges</b>				
Provisions pour perte de change	158 302	177 577	158 302	177 577
<b>Total</b>	<b>158 302</b>	<b>177 577</b>	<b>158 302</b>	<b>177 577</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>158 302</b>	<b>177 577</b>	<b>158 302</b>	<b>177 577</b>

## 13. ECHEANCES DES DETTES A LA CLOTURE :

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles : (1)				
Autres emprunts obligataires :				
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	3 494	3 494		
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	862 240	25 000	837 240	
Fournisseurs et comptes rattachés	693 694	693 694		
Personnel et comptes rattachés	290 997	290 997		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	250 369	250 369		
Taxe sur la valeur ajoutée	76 751	76 751		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	17 869	17 869		
Autres dettes	25 634	25 634		
<b>Total</b>	<b>2 221 048</b>	<b>1 383 808</b>	<b>837 240</b>	<b>0</b>
<i>(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice</i>				
<i>(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice</i>				
<i>(2) Prêts et avances consenties aux associés</i>				

Voir la note 14 ci-après pour le détail des Emprunts et Dettes financières diverses.

## 14. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES – AUTRES :

Ce poste est composé des éléments suivants :

	31/12/2011	31/12/2010
Prêt Debiopharm	658 111 €	639 795 €
Oseo avance remboursable	25 000 €	
Oseo Tracker intérêts courus	179 129 €	73 802 €
<b>TOTAUX</b>	<b>862 240 €</b>	<b>713 597 €</b>

#### *14.1 - DETTE ENVERS DEBIOPHARM :*

La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (658 111 € au 31 décembre 2011). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.

#### *14.2 – AVANCES REMBOURSABLES OSEO*

L'Oséo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnée pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000€ à la signature, 2 échéances de 300 000€ chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000€ à l'achèvement des travaux.

Le 11 septembre 2011, la société a fait état de l'échec de ce programme et de son souhait de ne pas recevoir le solde de l'avance, soit 300 000 €.

En conséquence, par courrier en date du 22 septembre 2011, l'Oséo a pris acte de ce constat d'échec et a établi un nouvel échéancier de remboursement sur la base d'une somme forfaitaire contractuelle de 150 000 €, à savoir :

- 125 000 € au plus tard le 30 septembre 2011
- 25 000 € au plus tard le 30 septembre 2012

Au 31 décembre 2010, cette avance était comptabilisée sous la rubrique Avance conditionnées. Elle a été totalement reclassée sous la rubrique Dettes financières au cours de l'exercice 2011.

Au 31 décembre 2011, l'avance à rembourser au titre de ce projet s'élève à 25 000 €. La première échéance de 125 000 € a été remboursée conformément à l'échéancier, et 450 000 € ont été comptabilisés en produits exceptionnels au cours de l'exercice.

Les avances remboursables consenties par Oséo ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors des avances accordées pour le projet « Tracker » (note 11) qui porte intérêt au taux annuel de 4,59%. Au titre de l'exercice 2011, 105 327 euros d'intérêts ont été comptabilisés en charges.

## 15. COMPTES DE REGULARISATION – PASSIF :

### 15.1 - DETAIL DES CHARGES A PAYER

	31/12/2011	31/12/2010
<b>Emprunts obligataires convertibles</b>		
Emprunt oblig - Intérêts courus		
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>		
Banques - Intérêts courus	3 494	4 467
<b>Total</b>	<b>3 494</b>	<b>4 467</b>
<b>Emprunts et dettes financières divers</b>		
Intérêts courus		
Intérêts courus avance Oseo	179 129	73 802
<b>Total</b>	<b>179 129</b>	<b>73 802</b>
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		
Frs Fact. non parvenues	308 975	382 202
<b>Total</b>	<b>308 975</b>	<b>382 202</b>
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		
Personnel - dettes prov c	102 005	92 775
Personnel primes à payer	176 017	212 635
Personnel charges à payer	12 975	
Charges soc/cp	44 781	40 728
Charges soc /primes à payer	77 448	93 347
Charges soc à payer	5 464	
États charges à payer	17 001	31 849
État tvs à payer	868	913
<b>Total</b>	<b>436 559</b>	<b>472 247</b>
<b>Autres dettes</b>		
Avoirs à établir	23 981	23 981
Charges à payer	15 000	18 000
<b>Total</b>	<b>38 981</b>	<b>41 981</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>967 138</b>	<b>974 699</b>

### 15.2 – ECARTS DE CONVERSION - PASSIF

Les écarts de conversion passif correspondent aux gains de change latents sur les créances et les dettes libellées en devises étrangères.

## 16. PASSIFS EVENTUELS LIES AUX CONTRATS COMMERCIAUX :

Dans le contrat de rupture avec Debiopharm en date du 8 juin 2007, il est prévu que Néovacs, en cas de succès d'un de ses produits (obtention d'une licence ou paiement reçu par une contrepartie relatif à ce produit) utilisant les données ou la technologie de Debiopharm, doit rembourser jusqu'à 9 millions de Francs Suisses. Ce remboursement n'interviendra qu'une seule fois lors du succès du premier produit développé par Néovacs et sera payé de la manière suivante :

- 3 millions de Francs Suisses seront remboursés lors du premier règlement reçu par Néovacs, pouvant aller jusqu'à 20% maximum du montant perçu.
- 6 millions de Francs Suisses seront remboursés avec les royalties reçues par Néovacs, jusqu'à un maximum de 20% des royalties reçues par Néovacs sur une base trimestrielle.

Par ailleurs, dans le cadre des accords signés avec certains tiers ayant participé au développement des brevets et du savoir faire constituant la technologie propriété intellectuelle de la société, cette dernière a reconnu à ces tiers un droit à rémunération en cas de distribution et de commercialisation de produits utilisant cette technologie ainsi qu'en cas de concession de droits d'exploitation de cette technologie. Ce droit à rémunération représente selon les cas 1% des ventes nettes ou 1 à 5% des autres revenus générés.

Il sera dû jusqu'à la plus tardive des échéances suivantes :

- (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets, certificats complémentaires de protection éventuels inclus ou,
- (ii) l'expiration d'une période de dix ans à compter de la date de première commercialisation du premier des produits concernés par la société, ou
- (iii) l'expiration ou la résiliation du dernier accord de concession des droits d'exploitation de la technologie à un tiers.

## 17. DEPENSES DE RECHERCHE :

La société a comptabilisé 7 720 925 au titre des activités de recherche et de développement au cours de l'exercice 2011 (2010 : 8 060 085 €).

## 18. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION :

La société a bénéficié d'une subvention d'exploitation s'élevant à 363 898 euros au cours de l'exercice 2011 correspondant à l'étape clé 2 du projet OSEO Tracker. Aucune subvention n'avait été acquise sur l'exercice 2010.

## 19. RESULTAT FINANCIER :

Le résultat financier de l'exercice 2011 est principalement constitué de la charge d'intérêts sur avances remboursables Oséo (105 327 €), de l'impact négatif de la variation de la provision pour risques et charges (19 275 €), des intérêts produits par les Comptes à Terme (108 972 €) et de la reprise de dépréciation des actions propres (19 174 €).

### Produits financiers :

	31/12/2011	31/12/2010
<b>Autres valeurs mobil. et créances de l'actif immob.</b>		
Revenus des comptes à terme (note 7)	108 972	50 007
<b>Total</b>	<b>108 972</b>	<b>50 007</b>
<b>Reprise sur dépr. prov. et transferts de charges</b>		
Reprise provision perte de change (note 12)	158 302	57 867
Reprise provision dépréciation actions propres (note 3)	19 174	
<b>Total</b>	<b>177 476</b>	<b>57 867</b>
<b>Différences positives de change</b>		
Gains de change	2 608	12 600
<b>Total</b>	<b>2 608</b>	<b>12 600</b>
<b>Produits nets sur cession de VMP</b>		
Plus-values cessions VMP et FCP (note 6)	8 992	7 636
<b>Total</b>	<b>8 992</b>	<b>7 636</b>
<b>Total</b>	<b>298 048</b>	<b>128 110</b>

Charges financières :

	31/12/2011	31/12/2010
<b>Dotations aux amort., dépréciations et provisions</b>		
Dotation provision perte de change (note 12)	177 577	158 302
Dotation provision actions propres (note 3)	0	19 174
<b>Total</b>	<b>177 577</b>	<b>177 476</b>
<b>Intérêts et charges assimilées</b>		
Charges d'intérêts bancaires	0	53
Intérêts avance Oseo Tracker (note 11)	105 327	44 824
Intérêts emprunt obligataire (note 14)	0	119 629
Intérêts compte courant		
Agios Oseo (note 5)	2 955	8 393
<b>Total</b>	<b>108 282</b>	<b>172 899</b>
<b>Différences négatives de change</b>		
Pertes de change	6 851	16 240
<b>Total</b>	<b>6 851</b>	<b>16 240</b>
<b>Total</b>	<b>292 710</b>	<b>366 614</b>

**20. RESULTAT EXCEPTIONNEL :**

Le résultat exceptionnel est constitué notamment des plus ou moins-values sur cession d'actions propres dans le cadre du contrat de liquidité (2010 et 2011), et pour 2011 du solde de l'avance remboursable Oséo suite au constat d'échec du projet VEGF (Note 14.2).

Produits exceptionnels :

	31/12/2011	31/12/2010
<b>Sur opérations de gestion</b>		
Produits exceptionnels	450 000	0
<b>Total</b>	<b>450 000</b>	<b>0</b>
<b>Sur opérations en capital</b>		
Bonis rachat actions propres	71 713	8
<b>Total</b>	<b>71 713</b>	<b>8</b>
<b>Dotations aux amortissements et provisions</b>		
Dotations aux amortissements excep.		
<b>Total</b>	<b>521 713</b>	<b>8</b>

Charges exceptionnelles :

	30/06/2011	31/12/2010
<b>Sur opérations de gestion</b>		
Pénalités amendes fiscales	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sur opérations en capital</b>		
VNC immo. Financières	0	0
Malis rachat actions propres	33 919	21 922
<b>Total</b>	<b>33 919</b>	<b>21 922</b>
<b>Dotations aux amortissements et provisions</b>		
Dotations aux amortissements excep.		
<b>Total</b>	<b>33 919</b>	<b>21 922</b>

**21. IMPOT SUR LES BENEFICES :**

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en résultat sur la ligne « impôts sur les bénéfices » correspond au produit du crédit impôt recherche. Pour l'exercice 2011, il s'élève à 1 596 322 €.

La société a reçu le paiement du crédit impôt recherche 2010 pour un montant égal à ce qui avait été comptabilisé en compte de résultat de l'exercice 2010, soit 1 315 786 €.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la société s'établissent à 51 332 080 € au 31 décembre 2011. Au 31 décembre 2011, ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

## 22 – PARTIES LIEES :

### 22.1 - TRANSACTIONS REALISEES AVEC DES PARTIES LIEES

En 2011, la société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

### 22.2 – REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à conseil d'administration le Président du Conseil d'administration, les directeurs généraux (unique et délégués) ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations des dirigeants de Néovacs comptabilisées au cours de l'exercice 2011 sont indiquées, ci-après:

En euros	Fonction	Rém. fixe	Rém. variable comptabilisée	Rém. Except.	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémun.
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	Administrateur, Directeur Général	211 882,93	47 513,00			2 238,96	
Michel FINANCE	Administrateur				9 000,00		
René GOEDKOOPE	Administrateur				3 000,00		
Thomas KUENDIG	Administrateur				3 000,00		
Edmond ALPHANDERY	Administrateur				5 000,00		
Patrick VALDORFF	Administrateur				6 000,00		
Arlene MORRIS	Administrateur				7 000,00		
<b>TOTAL</b>		<b>211 882,93</b>	<b>47 513,00</b>	<b>0,00</b>	<b>33 000,00</b>	<b>2 238,96</b>	<b>0,00</b>

## 23. ENGAGEMENTS DONNES :

- Indemnité de départ à la retraite

### *Méthodologie de calcul :*

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Néovacs en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives. Cette évaluation est déterminée selon la méthode dite « formule rétrospective prorata temporis ». L'évaluation réalisée par Néovacs prend en compte la législation relative aux charges sociales applicables en cas de départ en retraite (mise à la retraite ou départ volontaire).



Pour l'exercice clos le 31 décembre 2011, le calcul actuariel a été effectué sur la base des principales hypothèses suivantes :

Méthode de calcul :	Méthode rétrospective prorata temporis
Base de calcul :	Salaire annuel moyen
Taux d'actualisation :	4,75%
Taux de progression de salaires :	3%
Taux de rotation du personnel :	2%
Age de départ à la retraite :	65 ans
Table de mortalité utilisée :	Table réglementaire TG 05
Taux de charges sociales :	45%

Les engagements pour indemnités de départ à la retraite ainsi estimés s'élèvent à 44 298 euros au 31 décembre 2011.

- Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du DIF, pour les personnels ayant signé un contrat à durée indéterminée avec Néovacs, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

Les droits accumulés mais non consommés sont d'environ 1 478 heures au 31 décembre 2011.

- Commandes fermes

Le montant des commandes engagées mais non livrées (et donc non comptabilisées en factures à recevoir ou en fournisseurs) a été estimé à 2 383 456 euros au 31 décembre 2011.

#### 24. EFFECTIF MOYEN:

	31/12/2011	31/12/2010
Cadres	16	15
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	3	3
Ouvriers		
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>18</b>

#### 25. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS :

Néovacs peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers: risque de marché (notamment, risque de change), risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, Néovacs met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de Néovacs est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Néovacs n'utilise pas d'instruments financiers dérivés.

- Risque de change :

Néovacs est exposée au risque de change.

En effet, Néovacs a comptabilisé une dette auprès de Debiopharm pour un montant de 800 000 Francs suisses (658 110,63 € au 31 décembre 2011), correspondant à une indemnité de rupture de contrat (Cf. : note 14 – Emprunts et dettes financières autres).

Il existe également un risque de change hors-bilan dans la mesure où le contrat de rupture avec Debiopharm en date du 8 juin 2007, prévoit que Néovacs, en cas de succès d'un de ses produits utilisant les données ou la technologie de Debiopharm, doit rembourser jusqu'à 9 millions de Francs Suisses (cf. : note 16).

- Risque de taux d'intérêt :

Néovacs a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

- Risque de crédit :

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

L'encours de créances clients échues et non réglées s'élève à 23 981 € au 31 décembre 2011. Il est constitué d'une créance antérieure à 2008, entièrement couverte par un avoir à établir comptabilisé pour le même montant.

Néovacs fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

## 26. HONORAIRES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES :

	Exercice 2011		Exercice 2010	
	Montant HT	%	Montant HT	%
<b>Audit</b>				
* Commissariat aux comptes, certification des comptes individuels				
. Emetteur	14 279	70,37	15 100	22,3
. Filiales intégrées globalement				
* Autres diligences prévues par la loi				
. Emetteur	6 012	29,63	52 510	77,7
. Filiales intégrées globalement				
<b>Sous total</b>	<b>20 291</b>	<b>100,0</b>	<b>67 610</b>	<b>100,0</b>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>				
* Juridique, fiscal, social				
* Autres (à préciser si sup. 10% des honoraires d'audit)				
<b>Sous total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Total</b>	<b>20 291</b>	<b>100,0</b>	<b>67 610</b>	<b>100,0</b>

## 27. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE :

Il n'y a pas d'événement survenu entre le 31 décembre 2011 et le 16 février 2012, date de l'arrêté des comptes annuels par le conseil d'administration, et susceptible d'influer de manière significative sur les décisions prises sur la base des présents états financiers.

## 28. LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS :

Néant.

20.1.2. Comptes sociaux de NEOVACS au 31 décembre 2010 en normes françaises

<b>BILAN ACTIF</b>				
En Euros	<b>31/12/2010</b>			<b>31/12/2009</b>
	<b>12 mois</b>			<b>12 mois</b>
	<b>Brut</b>	<b>Amort. dépréciat.</b>	<b>Net</b>	<b>Net</b>
<b>ACTIF IMMOBILISE (Note 3)</b>				
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Concessions, brevets, licences, logiciels, dits & val. similaire	66 612	47 983	18 629	22 542
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	205 777	108 870	96 907	49 515
Autres immobilisations corporelles	133 314	102 896	30 418	36 729
<b>Immobilisations financières</b>				
Autres titres immobilisés	126 580	19 174	107 406	
Autres immobilisations financières	131 443		131 443	57 888
	<b>663 726</b>	<b>278 923</b>	<b>384 804</b>	<b>166 674</b>
<b>ACTIF CIRCULANT</b>				
<b>Avances et acomptes versés sur commandes (Note 4)</b>	320 000		320 000	
<b>Créances (Note 5)</b>				
Clients et comptes rattachés	23 981		23 981	23 981
Autres créances	1 608 715		1 608 715	2 027 787
<b>Valeurs mobilières de placement (Note 6)</b>				
Autres titres	1 070 356		1 070 356	2 284 000
<b>Instruments de trésorerie (Note 7)</b>	7 000 000		7 000 000	
<b>Disponibilités (Note 8)</b>	307 190		307 190	4 460
Charges constatées d'avance (Note 9)	70 546		70 546	16 716
	<b>10 400 788</b>	<b>0</b>	<b>10 400 788</b>	<b>4 356 944</b>
Écarts de conversion Actif (Note 9)	158 302		158 302	57 867
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>11 222 817</b>	<b>278 923</b>	<b>10 943 894</b>	<b>4 581 485</b>

## BILAN PASSIF

Euros	31/12/2010 12 mois	31/12/2009 12 mois
	Net	Net
<b>CAPITAUX PROPRES (Note 10)</b>		
Capital (dont versé : € 1 948 750,95)	1 948 751	1 263 690
Primes d'émission, de fusion, d'apport	38 833 794	22 635 355
Réserves réglementées		
Report à nouveau	-25 454 060	-18 563 327
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	-8 983 287	-6 890 734
	<b>6 345 197</b>	<b>-1 555 016</b>
<b>AUTRES FONDS PROPRES</b>		
Avances conditionnées (1) (Note 11)	<b>2 194 467</b>	<b>1 260 307</b>
<b>PROVISIONS</b>		
Provisions pour risques (Note 12)	158 302	57 867
	<b>158 302</b>	<b>57 867</b>
<b>DETTES (1)</b>		
Emprunts obligataires convertibles (Note 14)		3 239 218
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit (2)	4 467	4 720
Emprunts et dettes financières – Autres (3) (Note 15)	713 597	713 616
Fournisseurs et comptes rattachés	846 376	312 071
Dettes fiscales et sociales	639 474	496 263
Autres dettes	41 981	52 439
	<b>2 245 895</b>	<b>4 818 327</b>
Écarts de conversion Passif (Note 16)	<b>34</b>	
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>10 943 894</b>	<b>4 581 485</b>
(1) Dont à plus d'un an (a)	<b>2 658 064</b>	<b>1 770 561</b>
(1) Dont à moins d'un an (a)	<b>1 782 298</b>	<b>4 308 072</b>
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque		
(3) Dont emprunts participatifs		

(a) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

## COMPTE DE RESULTAT

Euros	31/12/2010 12 mois			31/12/09 12 mois
	France	Exportation	Total	Total
<b>Produits d'exploitation (1)</b>				
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)				
<b>Chiffre d'affaires net</b>				
Subventions d'exploitation (Note 18)				247 678
Reprises sur provisions et transfert de charges			15 229	122 325
Autres produits			1 893	195
			<b>17 122</b>	<b>370 198</b>
<b>Charges d'exploitation (2)</b>				
Achat de matières premières et autres approvisionnements			639 154	686 791
Autres achats et charges externes (a)			6 783 856	6 161 130
Impôts, taxes et versements assimilés			29 951	25 225
Salaires et traitements			1 705 147	1 149 121
Charges sociales			809 111	512 510
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions :				
- Sur immobilisations : dotations aux amortissements			47 401	37 674
- Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				
Autres charges			41 156	174 394
			<b>10 055 777</b>	<b>8 746 845</b>
<b>RES ULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>-10 038 655</b>	<b>-8 376 648</b>
<b>Produits financiers</b>				
D'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)			50 007	24 190
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges			57 867	88 186
Différences positives de change			12 600	13 758
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			7 636	26 094
			<b>128 110</b>	<b>152 228</b>
<b>Charges financières</b>				
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			177 476	57 867
Intérêts et charges assimilées (4)			172 899	105 897
Différences négatives de change			16 240	20 563
			<b>366 614</b>	<b>184 327</b>
<b>RES ULTAT FINANCIER</b>			<b>-238 504</b>	<b>-32 100</b>
<b>RES ULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>			<b>-10 277 159</b>	<b>-8 408 747</b>

## COMPTE DE RESULTAT (Suite)

	31/12/2010 12 mois	31/12/2009 12 mois
	Total	Total
<b>Produits exceptionnels</b>		
Sur opérations de gestion		16 567
Sur opérations en capital	8	
	<b>8</b>	<b>16 567</b>
<b>Charges exceptionnelles</b>		
Sur opérations de gestion		30 821
Sur opérations en capital	21 922	
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		
	<b>21 922</b>	<b>30 821</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL (Note 18)</b>	<b>-21 914</b>	<b>-14 254</b>
Impôts sur les bénéfices (Note 20)	-1 315 786	-1 532 267
<b>Total des produits</b>	<b>145 240</b>	<b>538 992</b>
<b>Total des charges</b>	<b>9 128 527</b>	<b>7 429 726</b>
<b>BENEFICE OU PERTE</b>	<b>-8 983 287</b>	<b>-6 890 734</b>
(a) Y compris :		
- Redevances de crédit-bail mobilier		
- Redevances de crédit-bail immobilier		
(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs		
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs		
(3) Dont produits concernant les entités liées		
(4) Dont intérêts concernant les entités liées		

## TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

En Euros	2010 12 mois	2009 12 mois
<b>Flux de trésorerie liés activités opérationnelles</b>		
Résultat de l'exercice	-8 983 287	-6 890 734
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités		
Amortissement et dépréciations	167 010	7 355
Provisions		
Plus / moins-values de cession d'actifs	21 914	-30 821
Variations du fonds de roulement	696 368	-1 036 172
<b>Trésorerie nette absorbée par les opérations</b>	<b>-8 097 995</b>	<b>-7 950 372</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>		
Acquisitions d'actifs immobilisés	-84 570	-28 820
Cession / (acquisition) d'instrument financiers courants	-222 050	
Cession / (acquisition) d'actifs financiers détenus jusqu'à l'échéance		
<b>Trésorerie nette provenant des /(absorbée par les) activités d'investissement</b>	<b>-306 620</b>	<b>-28 820</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</b>		
Produits net de l'émission de l'émission d'actions	9 281 941	
Encaissement provenant de nouveaux emprunts (1)	5 210 850	3 200 288
Remboursements d'emprunts et avances conditionnées	-20 826	-238 422
<b>Trésorerie nette provenant des activités de financement</b>	<b>14 471 965</b>	<b>2 961 866</b>
Gains / pertes de change sur la trésorerie		
<b>Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	<b>6 067 350</b>	<b>-5 017 326</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture (Note 2.15)	2 283 741	7 301 066
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à clôture (Note 2.15)</b>	<b>8 351 091</b>	<b>2 283 740</b>

<b>Analyse de la trésorerie au 31 décembre 2010</b>	
Valeurs mobilières de placement	1 070 356
Instruments de trésorerie	7 000 000
Disponibilités (Note 8)	307 190
dont: intérêts courus à recevoir (Note 8)	-26 455
<b>Trésorerie totale</b>	<b>8 351 091</b>

(1) : Les emprunts obligataires figurant en augmentation des emprunts ont été convertis en actions et ne figurent donc plus en emprunts au 31/12/2010.

## ANNEXE DES COMPTES ANNUELS

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2010. Cet exercice a une durée de douze mois couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre.

Les comptes de l'exercice 2010, qui dégagent une perte de 8 983 287 euros, ont été arrêtés le 22 février 2011 par le conseil d'administration.

Le bilan, le compte de résultat et les notes annexes sont présentés en Euros sauf mention contraire.

### 1. EVENEMENTS MARQUANTS :

La société a été introduite sur le marché Alternext d'Euronext Paris le 20 avril 2010 par augmentation de capital générant une levée de fond brute avant prise en compte des frais d'introduction de 10 millions d'euros.

Au cours de l'exercice, la société a procédé à :

- Le 15 février 2010, la valeur nominale des actions a été divisée par 100, en la ramenant de 15 € à 0,15 €, par l'augmentation du nombre d'actions porté de 84 246 à 8 424 600.
- Une augmentation de capital par conversion des 9 500 OCA-C en 1 920 848 actions de préférence de catégorie C, lesquelles ont été immédiatement converties en actions ordinaires le 15 avril 2010. Les Conseils d'administration du 15 avril et du 20 avril ont constaté l'augmentation de capital social d'une somme de 288 127,20 euros pour le porter de 1 263 690 euros à 1 551 817,20 euros, par émission de 1 920 848 actions de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant en contrepartie portée de 22 635 354,98 à 29 948 785,86 euros (5 000 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital par exercice des BSA-C. Le Conseil d'administration du 20 avril 2010 a constaté l'augmentation du capital social d'une somme de 63 863,55 euros pour le porter de 1 551 817,20 euros à 1 615 680,75 euros, par émission de 425 757 actions de 0,15 euros de nominal ;
- Une augmentation de capital de 312 695,40 euros pour le porter de 1 615 680,75 euros à 1 928 376,15 euros, par émission de 2 084 636 actions de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant en contrepartie portée de 29 948 785,86 à 38 760 912,30 euros (881 430,96 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission) ;
- Une augmentation de capital par l'exercice de 368 BSA émis par l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001 et de 831 BSA émis par l'Assemblée Générale du 20 août 2004. Le Conseil d'administration du 6 mai 2010 a constaté l'augmentation du capital social d'une somme de 17 985 euros pour le porter de 1 928 376,15 euros à 1 946 361,15 euros, par émission de 119 900 actions de 0,15 euros de nominal.
- Une augmentation de capital de 2 389,80 euros pour le porter de 1 946 361,15 euros à 1 948 750,95 euros par émission de 15 932 actions ordinaires nouvelles de 0,15 euros de nominal, la prime d'émission se trouvant en contrepartie portée de 38 760 912,30 à 38 833 793,70 euros (1 202,40 euros ayant été imputés au titre des frais d'émission).

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2010 a été comptabilisé sur la ligne « impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 1 315 786 €, et figure en créances pour ce même montant.

La société a reçu une avance remboursable de l'OSEO au titre de l'étape clé 1 d'un montant de 963 138 €.



## 2. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES :

Les comptes de la société Néovacs ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la réglementation Comptable).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes:

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la **Continuité de l'exploitation** a été retenue par le conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le fait qu'elle est encore dans sa phase de développement pendant laquelle des dépenses de recherche non capitalisables sont encourues alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé;
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2010 ne permettra pas à la société de poursuivre ses activités de recherche pendant plus de 9 mois. Cependant, le conseil d'administration a reçu une délégation de la part de l'AG pour augmenter le capital social d'un montant maximal de 12 millions d'euros, primes incluses, et est en train d'identifier et de mettre en place des solutions qui permettront d'assurer la continuité des opérations à plus de 12 mois ;

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

### 2.1 - IMMOBILISATIONS INCORPORELLES :

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation prévue par la société. Les immobilisations incorporelles sont essentiellement composées de brevets principalement amortis sur une durée de 20 ans.

### 2.2 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES :

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production par l'entreprise, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, et après déduction des rabais commerciaux, remises et escomptes de règlements obtenus.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien. Le montant amortissable d'un actif peut être diminué de la valeur résiduelle.

Cette dernière n'est toutefois prise en compte que lorsqu'elle est à la fois significative et mesurable.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Immobilisations	Durée	Mode
Matériel et outillage	5 ans	Linéaire
Agencements et installations divers	3 à 8 ans	Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 ans	Linéaire
Mobilier	5 ans	Linéaire

### 2.3 - IMMOBILISATIONS FINANCIERES :

- Autres titres immobilisés

La société a conclu un contrat de liquidité au cours de l'exercice dont l'objet est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres Néovacs sans entraver le fonctionnement régulier du marché et sans induire autrui en erreur. Les actions propres acquises dans le cadre de la mise en œuvre de ce contrat de liquidité sont inscrites en immobilisations financières pour leur prix d'acquisition. Le cas échéant, une provision pour dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen officiel de bourse du dernier mois précédant la clôture.

Les résultats sur cession d'actions propres sont déterminés selon la méthode du « premier entré – premier sorti ».

- Autres immobilisations financières

Elles sont constituées :

- de dépôts de garantie versés enregistrés à leur valeur nominale et
- du solde des sommes versées au titre du contrat de liquidité sur actions propres.

### 2.4 - CREANCES :

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciation éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les autres créances comprennent :

- (i) la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées,
- (ii) les avances reçues auprès d'Oseo Financement suite à la cession préalable de ces créances.

### 2.5 - VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT :

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement est constitué :

- du prix d'achat,
- des coûts directement attribuables,
- diminué des remises, rabais ou escomptes obtenus.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

### 2.6 – INSTRUMENTS DE TRESORERIE :

Ils comprennent les comptes à terme figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

### 2.7 - OPERATIONS EN DEVISES ETRANGERES :

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan dans les postes "écarts de conversion" actifs et passifs. Les écarts de conversion – Actif font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent (cf. Note 12).

## *2.8 - PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :*

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N° 2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

Ces provisions couvrent notamment le risque de change que représente l'écart de conversion – Actif (cf. Note 2.7 et 12).

## *2.9 - INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE :*

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

## *2.10 – AVANCES REMBOURSABLES ACCORDEES PAR DES ORGANISMES PUBLICS :*

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées » (Note 11). Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 15.

## *2.11 – EMPRUNTS :*

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

## *2.12 – RESULTAT COURANT - RESULTAT EXCEPTIONNEL :*

Le résultat courant avant impôt enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant. Il s'agit notamment des éléments suivants:

- Transferts de charges d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

## *2.13 – SUBVENTIONS RECUES :*

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Les subventions d'investissement destinées à l'acquisition de valeurs immobilisées sont initialement enregistrées en capitaux propres, puis font l'objet d'une reconnaissance en produits courants au rythme des amortissements pratiqués sur les valeurs immobilisées correspondantes.

## *2.14 – CHARGES DE SOUS-TRAITANCE :*

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

## 2.15 – TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Valeurs mobilières de placement », « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », dans la mesure où les valeurs mobilières de placement et les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Les disponibilités ne sont retenues dans la trésorerie qu'après déduction des intérêts à recevoir inclus sous cette rubrique.

L'analyse de la trésorerie ainsi définie est fournie au pied du tableau de flux de trésorerie.

### 3. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES:

Exercice clos le 31 décembre 2010 - Valeurs brutes

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations		
		Réévaluations	Acquisitions	
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres postes d'immobilisations incorporelles	66 612			
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	130 254		75 523	
Installations générales, agencements et aménagement divers	71 925			
Matériel de bureau et informatique, mobilier	52 343		9 047	
	254 521		84 570	
<b>Immobilisations financières</b>				
Actions propres			126580	
Dépôts de garantie	57888		22 050	
Contrat de liquidité			51 506	
	57 888	0	200 136	
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>379 021</b>		<b>284 705</b>	
	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'origine
	Par virement	Par cession		
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres postes d'immobilisations incorporelles			66 612	
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			205 777	
Installations générales, agencements et aménagement divers			71 925	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			61 390	
<b>Total</b>			<b>339 092</b>	
<b>Immobilisations financières</b>				
Actions propres			126 580	
Dépôts de garantie			79 938	
Contrat de liquidité			51 505	
<b>Total</b>			<b>258 023</b>	
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>663 726</b>	

Exercice clos le 31 décembre 2010 – Amortissements

<b>SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE</b>				
<b>Immobilisations Amortissables</b>	<b>Valeur en début d'ex.</b>	<b>Augment. Dotations</b>	<b>Diminutions Sorties / Rep.</b>	<b>Valeur en fin d'exercice</b>
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Autres immobilisations incorporelles	44 070	3 913		47 983
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	80 739	28 131		108 870
Installations générales, agencements et aménagements divers	51 057	7 207		58 264
Matériel de bureau et informatique, mobilier	36 481	8 151		44 631
<b>Total</b>	<b>168 277</b>	<b>43 489</b>	<b>0</b>	<b>211 766</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>212 347</b>	<b>47 401</b>	<b>0</b>	<b>259 749</b>

Actions propres et contrat de liquidité:

Dans le cadre du contrat de liquidité mis en place pour assurer la régularité de cotation du titre, Néovacs a mis 200 000 euros à disposition du prestataire de services d'investissement afin de lui permettre d'exercer son activité d'apporteur de liquidité.

Au 31 décembre 2010, Néovacs détient 44 200 actions propres dont la valeur brute (valeur d'acquisition) s'élève à 126 579,87 euros.

Une provision pour dépréciation de 19 173,87 euros a été comptabilisée au 31 décembre 2010 conformément aux règles comptables, correspondant à la différence entre la valeur d'acquisition et la valeur obtenue en multipliant le nombre d'actions propres détenu par le cours moyen officiel de bourse du dernier mois de la situation comptable. Par ailleurs, les cessions d'actions propres ont généré sur l'exercice une moins-value nette de 21 914 euros, calculée selon la méthode du premier entré premier sorti.

Le montant des fonds restant disponibles pour permettre au prestataire d'exercer son activité d'apporteur de liquidité s'élève à 51 505,85 euros et est présenté sur la ligne « autres immobilisations financières ».

Exercice clos le 31 décembre 2010 – Dépréciations

<b>SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE</b>				
	<b>Montant au début d'ex.</b>	<b>Augment. Dotations</b>	<b>Diminutions Reprises</b>	<b>Montant à la fin d'exercice</b>
<b>Dépréciations</b>				
Sur actions propres		19 174		19 174
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>	<b>19 175</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>0</b>	<b>19 174</b>	<b>0</b>	<b>19 175</b>

**4. AVANCES ET ACOMPTES VERSES SUR COMMANDES :**

Une avance de 320 000 Euros a été versée à un fournisseur dans le cadre d'un contrat de prestation de services. Elle est utilisée à des fins de fonds de roulement pour le règlement des factures émises par ce dernier.

**5. CREANCES :**

Au 31 décembre 2010, il n'existe aucune provision pour dépréciation.

Le crédit d'impôt recherche acquis par la société est comptabilisé en créances jusqu'à son paiement par l'Etat. Ces créances étaient remboursables par le Trésor Public dans la quatrième année suivant l'exercice

de leur constatation. A partir de 2008, elles sont remboursables dans l'année suivant celle de leur constatation, la société répondant aux critères de la PME européenne.

Pour se financer, la société a procédé à des cessions des créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche auprès d'Oseo Financement jusqu'en 2007 inclus. En contrepartie de la cession à Oseo Financement de 100% du nominal de ces créances envers l'Etat, Oseo Financement a attribué des avances de trésorerie à la société à hauteur de 82% du nominal des créances cédées. Ces avances sont porteuses d'intérêt, le taux appliqué est le taux moyen mensuel du marché monétaire (T4M) en 2007 et l'Euribor-1 mois du mois précédent pour les exercices suivants, majorés de 1,70% par an. Les intérêts sur avances consenties par Oseo Financement sont comptabilisés en charges financières.

Le paiement des créances échues au titre du crédit d'impôt recherche et préalablement cédées à Oseo Financement est effectué directement par le Trésor Public auprès d'Oseo Financement pour la totalité du nominal de la créance.

Dans ce cadre, lors de la cession de créance détenue au titre du crédit d'impôt recherche au profit d'Oseo Financement :

- La créance est reclassée de la rubrique d'actif « Impôts sur les bénéfiques » à la catégorie « Débiteurs divers ».
- Les avances reçues d'Oseo Financement sont déduites de la rubrique « Débiteurs divers », de sorte que le solde de cette rubrique correspond à la retenue de garantie de 12% conservée par Oseo Financement

Les tableaux ci après détaillent les composantes du poste « Créances » au 31 décembre 2010 :

ÉTAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
<b>De l'actif circulant</b>			
Autres créances clients	23 981	23 981	
Impôts sur les bénéfiques	1 315 786	1 315 786	
Taxe sur la valeur ajoutée	187 674	187 674	
Autres impôts taxes et versements assimilés	6 703	6 703	
Débiteur divers	98 553	98 553	
<b>Total</b>	<b>1 632 697</b>	<b>1 632 697</b>	<b>0</b>

- Impôts sur les bénéfiques : correspond à la créance au titre du crédit d'impôt recherche de 2010, soit 1 315 786 €,
- Débiteur divers: inclut principalement les créances au titre du crédit d'impôt recherche cédées à l'Oseo Financement pour 495 912 €, diminuées du montant des avances consenties à la société pour 400 000 €.

Au 31 décembre 2010, les échéances des créances de crédit d'impôt recherche envers l'Etat, cédées à Oseo Financement, sont les suivantes :

- CIR 2007 : 495 912 €, payable en 2011.

## 6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT:

- Autres titres

Les valeurs mobilières de placement sont composées uniquement de SICAV monétaires et FCP à court terme dont la valeur de marché à la clôture est précisée, ci-après :

	31/12/2010	31/12/2009
Valeur vénale VMP	249 043 €	2 284 912 €
Valeur comptable VMP	248 894 €	2 284 000 €
Provision VMP	0 €	0 €
Valeur vénale FCP	821 884 €	0 €
Valeur comptable FCP	821 462 €	0 €
provision FCP	0 €	0 €

## 7. INSTRUMENTS DE TRESORERIE :

Ce poste comprend uniquement des comptes à terme contractés selon les modalités suivantes :

	31/12/2010	Durée	Terme
CAT	3 000 000 €	9 mois	21/02/2011
CAT	2 000 000 €	3 mois	08/02/2011
CAT	2 000 000 €	2 mois	24/01/2011

Ceux-ci peuvent être débloqués par anticipation, avec pour conséquence la perte des intérêts à recevoir correspondants, sans risque de perte de capital.

Au 31 décembre 2010, les intérêts courus à recevoir ont été comptabilisés pour un montant de 26 455 € dans la mesure où les CAT seront portés à leur terme.

## 8. DISPONIBILITES:

Ce poste comprend les comptes bancaires courants, ainsi que des intérêts courus à recevoir pour un montant de 26 455 € au 31 décembre 2010.

## 9. COMPTES DE REGULARISATION - ACTIF :

### 9.1 - DETAIL DES PRODUITS À RECEVOIR

	31/12/2010	31/12/2009
Autres créances		
Fourn avoir à recevoir	906	3 103
Etat, produits à recevoir	6 703	12 708
Total	7 609	15 811
Disponibilités		
Intérêts courus dat	26 455	0
Total	26 455	0
TOTAL GENERAL	34 064	15 811

## 9.2 - CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

	31/12/2010	31/12/2009
CCA	70 546	16 716

Au 31 décembre 2010, le montant des charges constatées d'avance est constitué principalement de frais d'assurance.

## 9.3 – ECARTS DE CONVERSION – ACTIF

Les écarts de conversion – Actif concernent principalement la dette envers Debiopharm libellée en Francs Suisses (Note 15 – Emprunts et Dettes financières – Autres). Ils font l'objet d'une provision pour risques et charges d'égal montant (Note 12 – Provisions pour risques et charges).

## 10. CAPITAUX PROPRES :

10.1 - Les variations des capitaux propres sur l'exercice 2010 sont présentées ci-après :

**TABLEAU DES CAPITAUX PROPRES**

	Capital	Prime d'émission	Réserves indisponibles	RAN	Résultat	Total
01/01/2010	1 263 690	22 635 355		-18 563 327	-6 890 734	-1 555 015
Affectation du résultat 2009				-6 890 734	6 890 734	0
Augmentation de capital (OCA-C)	288 127	7 313 431				7 601 558
Augmentation de capital (BSA-C)	63 864					63 864
Augmentation de capital (IPO)	312 695	8 812 126				9 124 822
Augmentation de capital (BSA Dahlia)	17 985					17 985
Augmentation de capital (CA 10/06/2010)	2 390	72 881				75 271
Achat actions propres						0
Résultat de la période					-8 983 287	-8 983 287
<b>31/12/2010</b>	<b>1 948 751</b>	<b>38 833 794</b>	<b>0</b>	<b>-25 454 060</b>	<b>-8 983 287</b>	<b>6 345 197</b>

10.2- Composition du capital social :

10.2.A - Synthèse à la clôture :

	31/12/2010	31/12/2009
Capital	1 948 750,95 €	1 263 690 €
Nombre d'actions	12 991 673	84 246
Valeur nominale	0,15 €	15 €



## 10.2.B – Analyse par catégorie d’actions :

Le 15 février 2010, la valeur nominale des actions a été divisée par 100, en la ramenant de 15 € à 0,15 €, par l’augmentation du nombre d’actions porté de 84 246 à 8 424 600.

Jusqu’au 15 avril 2010, le capital social était composé d’actions ordinaires et d’actions de préférence (catégories A et B). Les actions de préférence offraient à leur titulaire le droit de bénéficier d’une préemption et d’un agrément à leur profit en cas de cession d’actions ordinaires ainsi qu’un droit de préférence dans le boni de liquidation.

Depuis le 15 avril 2010, date de première cotation des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris SA, le capital social est composé exclusivement d’actions ordinaires.

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au 31/12/2009	Au 31/12/2010	Au 31/12/2009	Créés depuis le 31/12/2009	Convertis depuis le 31/12/2009	Au 31/12/2010
Actions ordinaires	15	0,15	15 609	12 976 064		12 991 673
Action de préférence A	15	-	27 895		27 895	0
Action de préférence B	15	-	40 742		40 742	0
<b>Total des actions émises</b>			<b>84 246</b>	<b>12 976 064</b>	<b>68 637</b>	<b>12 991 673</b>

Les 12 976 064 actions créées depuis le 31 décembre 2009, incluent 8 424 600 actions correspondant à la division de la valeur nominale.

## 10.3 Répartition du capital social et des droits de vote

Les 12.991.673 actions de 0,15 € de nominal composant le capital se répartissent comme suit :

Actionnaires	Nombre d’actions	Pourcentage de détention	Nombre de droits de vote	Pourcentage des droits de vote
Truffle Capital	5.145.900	39,61	9.285.600	47,73
O’TC asset management	1.347.421	10,37	2.231.521	11,47
Novartis Venture Fund*	3.457.902	26,62	3.457.902	17,78
<b>Total Investisseurs institutionnels historiques</b>	<b>9.951.223</b>	<b>76,60</b>	<b>14.975.023</b>	<b>76,99</b>
Public	1.515.650	11,67	1.515.650	7,79
Fondateurs	905.500	6,97	1.776.600	9,13
Autres actionnaires historiques	536.200	4,13	1.018.000	5,23
Comité Scientifique	82.600	0,63	165.200	0,85
Conseil d’administration	500	0,004	1.000	0,005
<b>Total</b>	<b>12.991.673</b>	<b>100</b>	<b>19.451.473</b>	<b>100</b>

\*titres détenus au porteur depuis le 6 octobre 2010

Les écarts constatés entre les pourcentages de détention et de droits de vote sont dus aux actions détenant des droits de vote double car inscrites nominativement au bénéfice du même actionnaire depuis au moins deux ans.

#### 10.4 - Instruments financiers dilutifs

- Bons de Souscription d'Actions (BSA)

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSA émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2010, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA Dahlia (2001)	479	368	111		368	0	12/12/2011
BSA Dahlia (2004)	1 070	831	239		831	0	20/08/2014
BSA DebioInno	1 251	1 251			417	834	04/07/2015
BSA Bertrand/P. Verstraete (2003)	200	100	100			100	26/11/2013
BSA Bertrand (2005)	408	408				408	16/05/2015
BSA 2008	600	600				600	27/06/2013
BSA-C	9 500	9 500			9 500	0	19/10/2017
BSA-2010-1	40 000					40 000	06/05/2020
BSA-2010-2	48 000					48 000	06/05/2020
BSA-2010-3	20 000					20 000	06/05/2020
BSA-2010-4	30 000					30 000	06/05/2020
<b>TOTAL</b>	<b>151 508</b>	<b>13 058</b>	<b>450</b>	<b>0</b>	<b>11 116</b>	<b>139 942</b>	

L'assemblée Générale des actionnaires et le conseil d'administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de bons de souscriptions d'actions comme suit :

- 479 BSA émis par le Conseil d'administration du 21 décembre 2001 et par le Conseil d'administration du 4 mars 2002, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001, dont 368 BSA souscrits par l'ANVAR OSEO et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 88 BSA non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 28 février 2002 et 23 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 mars 2003, soit un solde de 368 BSA pouvant être exercés jusqu'au 12 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001.

Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 16,262 €uros par action, soit un maximum de 36.800 actions.

Le Conseil d'administration du 6 mai 2010 a constaté l'exercice de 368 BSA donnant le droit de souscrire à 36.800 actions d'une valeur nominale de 0,15 Euro.

- 1.070 BSA émis par le Conseil d'administration du 24 août 2004 et par le Conseil d'administration du 28 septembre 2004 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 20 août 2004, dont 831 BSA souscrits par l'ANVAR OSEO et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 196 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 30 novembre 2004 et 43 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 décembre 2004, soit un solde de 831 BSA pouvant être exercés jusqu'au 20 août 2014 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 20 août 2004 ;

Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 7,22 €uros par action, soit un maximum de 83.100 actions.

Le Conseil d'administration du 6 mai 2010 a constaté l'exercice de 831 BSA donnant le droit de souscrire à 83.100 actions d'une valeur nominale de 0,15 Euro.

- 1.251 BSA émis par l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005, dont 1.251 BSA souscrits par l'actionnaire DEBIOINNOVATION dans le cadre du contrat d'entrée dans le capital signé le 16 juin 2005, prévoyant un investissement à terme de DEBIOINNOVATION dans NEOVACS de 2.001.600 Euros et 417 BSA exercés (constaté par le Conseil d'administration du 12 septembre 2006), soit un solde de 834 BSA pouvant être exercés jusqu'au 4 juillet 2015 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 12 Euros par action, soit un maximum de 83.400 actions.

- 200 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 100 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration et 100 émis au profit d'un administrateur, devenus caducs du fait de l'absence de souscription à l'issue de la période d'exercice des BSA initialement fixée au 26 novembre 2008, soit un solde de 100 BSA pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013, dans la mesure où le délai d'exercice du solde de 100 BSA a été porté à 10 ans par l'Assemblée Générale du 1<sup>er</sup> octobre 2008 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 1,96 Euros par action, soit un maximum de 10.000 actions.

- 408 BSA émis par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 408 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration ; les 408 BSA deviendront caducs le 16 mai 2015, dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'assemblée générale du 16 mai 2005 ;  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3.13 Euros par action, soit un maximum de 40.800 actions.

- 600 BSA émis par l'Assemblée Générale du 27 juin 2008, dont 600 BSA souscrits par des administrateurs ; les 600 BSA deviendront caducs le 27 juin 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 27 juin 2008.  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 2,68 Euros par action, soit un maximum de 60.000 actions.

- 9.500 BSA émis par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009 et par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 ; sur les 9.500 BSA émis 4.082 BSA deviendront caducs le 19 octobre 2017 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 8 ans à compter du Conseil d'administration du 19 octobre 2009 et 5.418 BSA deviendront caducs le 12 janvier 2018 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 8 ans à compter du Conseil d'administration du 12 janvier 2010.  
Chaque BSA donne le droit de souscrire à un nombre d'actions compris entre 1/4 et 1/5 du nombre d'actions résultant de la conversion des OCA-C émises par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 et par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, au prix de souscription de 0,15 Euros par action.  
Le Conseil d'administration du 20 avril 2010 a constaté l'exercice des 9.500 BSA-C donnant le droit de souscrire à 425.757 actions ordinaires nouvelles.

- 40.000 « BSA-2010-1 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-1 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.  
Les BSA-2010-1, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.  
Chaque BSA-2010-1 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 48.000 « BSA-2010-2 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-2 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.  
Les BSA-2010-2, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.

Chaque BSA-2010-2 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 20.000 « BSA-2010-3 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-3 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2010-3, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.

Chaque BSA-2010-3 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

- 30.000 « BSA-2010-4 » émis par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; les BSA-2010-4 deviendront caducs le 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de leur attribution.

Les BSA-2010-4, pourront être souscrits à un prix d'émission par BSA de 0,41 Euros.

Chaque BSA-2010-4 donne le droit de souscrire à une action ordinaire d'une valeur nominale de 0,15 Euro, au prix unitaire de 3,28 Euros.

Sur 151.508 BSA émis, 13.058 BSA ont été souscrits, 11.116 BSA ont été exercés et 450 BSA sont devenus caducs.

Au 31 décembre 2010, il reste donc un solde de 139.942 BSA souscrits non encore exercés à la date d'arrêté des comptes.

▪ Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSPCE émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2010, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2003 (émis par AG)	848	848	773		50	25	26/11/2013
BCE 2003 (émis par CA)	393	393	383			10	26/11/2014
BCE 2005	815	815	50			765	16/05/2015
BCE 2006	300	275	125			175	05/12/2011
BCE 2007	6 108	4 777	2 021			4 087	11/04/2017
BCE 2008	9 587	700	9587			0	03/04/2013
<b>TOTAL</b>	<b>18 051</b>	<b>7 808</b>	<b>12 939</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>5 062</b>	

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de BSPCE comme suit :

- 848 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 848 BSPCE souscrits, 50 BSPCE exercés (constaté par le Conseil d'Administration du 20 novembre 2008) et 773 BSPCE annulés, soit un solde de 25 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE a été porté à 10 ans par l'assemblée générale du 1er octobre 2008 ;

Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 1,96 Euros par action, soit un maximum de 2.500 actions.

- 393 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 18 mars 2004, le Conseil d'administration du 11 mai 2004 et le conseil d'administration du 26 novembre 2004, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 393 BSPCE souscrits et 383 BSPCE annulés, soit un solde de 10 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2014 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 10 ans à compter du Conseil d'administration du 26 novembre 2004 ;  
Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 1,96 Euros par action, soit un maximum de 1.000 actions.

- 815 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 17 janvier 2006 et le Conseil d'administration du 24 octobre 2006, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 815 BSPCE souscrits, 50 BSPCE annulés, et 765 BSPCE, prolongés par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 de 5 années complémentaires, soit jusqu'au 16 mai 2015 ;  
Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,13 €uros par action, soit un maximum de 76.500 actions.

- 300 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006, dont 275 BSPCE souscrits et 125 BSPCE annulés, soit un solde de 175 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 5 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006 ;  
Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,13 €uros par action, soit un maximum de 17.500 actions.

- 6 108 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 6 juillet 2007 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, dont 4 777 BSPCE souscrits et 2 021 BSPCE annulés, soit un solde de 4 087 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 11 avril 2012 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, prolongé par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 ;  
Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à cent actions au prix de souscription de 3,35 €uros par action, soit un maximum de 408.700 actions.

- 9 587 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 3 avril 2008, dont 700 BSPCE annulés et 8 887 BSPCE devenu caducs ; l'Assemblée Générale du 15 février 2010 a constaté la caducité des 8 887 BSPCE.

Sur 18 051 BSPCE émis, 7 808 BSPCE ont été souscrits, 50 BSPCE ont été exercés et 12.939 BSPCE ont été annulés.

Au 31 décembre 2010, il reste donc un solde de 5.062 BSPCE souscrits, non encore exercés à la clôture.

▪ Options de Souscription d'Actions (OSA)

Le tableau ci-dessous présente l'état des OSA émises depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2010, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Emises	Attribuées (la souscription n'étant pas utile)	Annulées	Réserve	Exercées	Solde	Caducité
OSA-2010-1	70000	70000				70000	06/05/2020
OSA-2010-2	70000	70000				70000	06/05/2020
OSA-2010-3	400000	400000				400000	06/05/2020
OSA-2010-4	20000	20000				20000	06/05/2020
<b>TOTAL</b>	<b>560 000</b>	<b>560 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>560 000</b>	

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution d'OSA comme suit :

- 70.000 OSA-2010-1 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 70.000 OSA-2010-1 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 70.000 OSA-2010-1 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-1 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-1 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 €uros par action, soit un maximum de 70.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-1 comme suit :

- 25% pourront être exercés en cas d'atteint de l'un ou l'autre des deux objectifs suivants :
  - (i) détermination de la dose immunogène cliniquement efficace chez des patients résistants aux mAbs pour cause d'anticorps dirigés contre ces mAbs (selon l'appréciation du Conseil d'Administration) ; ou
  - (ii) conclusion avant le 31 décembre 2010 d'un accord de partenariat industriel significatif (selon l'appréciation du Conseil d'Administration) reposant sur une valorisation de la Société supérieure ou égale à EUR 100.000.000 (cent millions) ;

- 75 % des OSA-2010-1 soit 52.500 OSA-2010-1, pourront être exercées par période mensuelle complète, à tout moment, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-1 calculé selon la règle suivante :

$$X = 52.500 \text{ multiplié par (nombre de mois écoulés depuis le 16 juin 2008) / 48}$$

- 70.000 OSA-2010-2 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 70.000 OSA-2010-2 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 70.000 OSA-2010-2 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-2 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-2 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 €uros par action, soit un maximum de 70.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-2 comme suit :

- 25 % des OSA-2010-2, soit 17.500 OSA-2010-2, pourront être exercés au jour de la conclusion d'un accord de partenariat permettant à la Société de bénéficier d'un paiement immédiat (upfront) de 20.000.000 Euros et au plus tard le 1er septembre 2013 ;
- 75 % des OSA-2010-2 soit 52.500 OSA-2010-2, pourront être exercées par période mensuelle complète, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-2 calculé selon la règle suivante et, pour la première fois à compter du 1er septembre 2010 :
$$X = 2.500 \text{ multiplié par nombre de mois écoulés depuis le 1er septembre 2009 / 48}$$

- 400.000 OSA-2010-3 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 400.000 OSA-2010-3 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 400.000 OSA-2010-3 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-3 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-3 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 €uros par action, soit un maximum de 400.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-3 comme suit :

- par période mensuelle complète commençant à courir à compter de l'attribution, à hauteur d'un nombre X d'OSA-2010-3 calculé selon la règle suivante
$$X = (\text{nombre total d'OSA-2010-3 attribués au Bénéficiaire}) \text{ multiplié par } (\text{nombre de mois écoulés depuis l'attribution}) / 48$$
- Toutefois, 30% des OSA-2010-3 deviendront immédiatement exerçables, à tout moment, en cas de succès de l'admission aux négociations et de première cotation des titres de la société sur le marché organisé Alternext de NYSE-Euronext, apprécié par le Conseil d'administration.

- 20.000 OSA-2010-4 émises par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010, dont 20.000 OSA-2010-4 attribuées (la souscription aux OSA n'étant pas utile), soit un solde de 20.000 OSA-2010-4 pouvant être exercées jusqu'au 6 mai 2020 dans la mesure où le délai d'exercice des OSA-2010-4 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

Chaque OSA-2010-4 donne le droit de souscrire à une action nouvelle au prix de souscription de 3,28 €uros par action, soit un maximum de 20.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 € à émettre.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

Le bénéficiaire peut exercer les OSA-2010-4 comme suit :

- par période mensuelle jusqu'à l'expiration de son contrat de travail ; à l'issue de cette période les OSA-2010-4 pourront être exercés à tout moment pendant le délai de 10 ans mentionné ci-dessous ;
- Toutefois, 6 000 OSA-2010-4 deviendront immédiatement exerçables, à tout moment, en cas de succès de l'admission aux négociations et de première cotation des titres de la société sur le marché organisé Alternext de NYSE-Euronext, apprécié par le Conseil d'administration.

Sur 560.000 OSA émises, 560.000 OSA ont été attribuées.

Au 31 décembre 2010, il reste donc un solde de 560.000 OSA attribuées, non encore exercées à la clôture.

Les cotisations patronales versées sur l'exercice dans ce cadre se sont élevées à 55 160 €, sur la base de 25% du cours de bourse au 6 mai 2010 soit 3,94 €.

▪ Attribution d'Actions Gratuites (AAG)

Le tableau ci-dessous présente l'état des AAG attribuées depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2010, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date.

	Attribuées (la souscription n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises)	Annulées	Réserve	Exercées	Solde	Période d'acquisition	Période de conservation
AAG-2010-1	21000				21000	06/05/2012	06/05/2014
AAG-2010-2	21000				21000	06/05/2012	06/05/2014
<b>TOTAL</b>	<b>42 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>42 000</b>		

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'attribution d'AAG comme suit :

- 21.000 AAG-2010-1 attribuées par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 (la souscription aux AAG n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises), soit un solde de 21.000 AAG-2010-1 dont le Bénéficiaire pourra devenir propriétaire à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans à compter de l'attribution des AAG à son profit, soit à compter du 6 mai 2012 et qu'il s'engage à conserver pendant une période de conservation de deux ans, une fois que les actions lui auront été effectivement attribuées à l'issue de la période d'acquisition, soit jusqu'au 6 mai 2014.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

- 21.000 AAG-2010-2 attribuées par le Conseil d'administration du 6 mai 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 février 2010 (la souscription aux AAG n'étant pas utile et les actions nouvelles n'étant pas encore émises), soit un solde de 21.000 AAG-2010-2 dont le Bénéficiaire pourra devenir propriétaire à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans à compter de l'attribution des AAG à son profit, soit à compter du 6 mai 2012 et qu'il s'engage à conserver pendant une période de conservation de deux ans, une fois que les actions lui auront été effectivement attribuées à l'issue de la période d'acquisition, soit à jusqu'au 6 mai 2014.

L'exercice des droits est subordonné au maintien de la qualité de salarié au moment de la levée de l'option.

42.000 AAG ont été attribuées.

Au 31 décembre 2010, il reste donc un solde de 42.000 AAG attribuées, non encore exercées à la clôture.

Les cotisations patronales versées sur l'exercice dans ce cadre se sont élevées à 16 548 €, sur la base de 100% du cours de bourse au 6 mai 2010 soit 3,94 €.

Le passif maximal éventuel correspond aux cotisations patronales dues au cas où toutes les actions souscrites suite à l'exercice des AAG seraient cédées dans le délai d'indisponibilité fiscal.

Celui-ci a été évalué à 45 927 euros au 31 décembre 2010. Aucune provision n'a été comptabilisée à ce titre.

## **11. AVANCES CONDITIONNEES :**

L'Oseo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnée pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000 € à la signature, 2 échéances de 300 000 € chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000 € à l'achèvement des travaux.

Au 31 décembre 2010, la société a reçu un total de 600 000 € au titre de ce projet, montant inchangé par rapport au 31 décembre 2009.

Cette avance est remboursable selon un échéancier établi à partir du chiffre d'affaires prévisionnel. En cas d'échec technique ou commercial du programme, 250 000 € devront être remboursés forfaitairement au plus tard le 30 septembre 2011 et 50 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.

Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oseo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.

La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

La société a reçu également à ce titre sur 2010 une avance remboursable d'un montant de 963 137,50 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres ».

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF a-kinoloïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

## **12. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :**

Au 31 décembre 2010, les provisions pour risques et charges correspondent au solde des Ecarts de conversion – Actif (Note 9.3).



SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
	Montant au début d'ex.	Augment. Dotations	Diminutions Reprises	Montant à la fin d'exercice
<b>Provisions pour risques et charges</b>				
Provisions pour perte de change	57 867	158 302	57 867	158 302
<b>Total</b>	<b>57 867</b>	<b>158 302</b>	<b>57 867</b>	<b>158 302</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>57 867</b>	<b>158 302</b>	<b>57 867</b>	<b>158 302</b>

### 13. ECHEANCES DES DETTES A LA CLOTURE :

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles : (1)				
Autres emprunts obligataires :				
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	4 467	4 467		
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	713 597		713 597	
Fournisseurs et comptes rattachés	846 376	846 376		
Personnel et comptes rattachés	305 410	305 410		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	257 154	257 154		
Taxe sur la valeur ajoutée	44 148	44 148		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	32 762	32 762		
Autres dettes	41 981	41 981		
<b>Total</b>	<b>2 245 895</b>	<b>1 532 298</b>	<b>713 597</b>	<b>0</b>
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice	4 247 712			
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice	7 448 000			
(2) Prêts et avances consenties aux associés				

### 14. EMPRUNTS OBLIGATAIRES CONVERTIBLES:

Tableau récapitulatif des OCA :

	Emises	Souscrites	Annulées	Non souscrites	Exercées	Solde	Caducité
OCA-C (émis par AG)	9 500	9500			9500	0	31/03/2011

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution d'OCA comme suit :

- 4.082 OCA émises et attribuées par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, dont 4.082 OCA souscrites par les investisseurs ; la date de maturité des 4.082 OCA est le 31 décembre 2010 ; les 4.082 OCA pourront être converties en actions jusqu'au 31 mars 2011 dans la mesure où la période de conversion des OCA est de 3 mois à compter de la date de maturité des OCA. Toutefois les OCA pourront être converties avant cette date en cas d'introduction en bourse de la Société.

- 5.418 OCA émises et attribuées par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, dont 5.418 OCA souscrites par les investisseurs ; la date de maturité des 5.418 OCA est le 31 décembre 2010 ; les 5.418 OCA pourront être converties en actions jusqu'au 31 mars 2011 dans la mesure où la période de conversion des OCA est de 3 mois à compter de la date de maturité des OCA. Toutefois les OCA pourront être converties avant cette date en cas d'introduction en bourse de la Société.

Suite à la première cotation des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE-Euronext Paris SA le 15 avril 2010, le Conseil d'administration a constaté que les conditions de conversion des OCA étaient réunies.

La conversion des OCA a entraîné une augmentation du capital social d'un montant de 288.127,20 €, pour le porter de 1.576.385,40 € à 1.864.512,60 €.

Les intérêts courus relatifs à cet emprunt ont été intégralement imputés sur la prime d'émission.

Au 31 décembre 2010, l'intégralité des 9.500 OCA émises et attribuées par le Conseil d'administration agissant sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale des actionnaires du 2 septembre 2009 ont été converties en actions ordinaires nouvelles de la Société entraînant l'extinction de la créance obligataire, principal et intérêts cumulés compris.

## 15. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES – AUTRES :

Ce poste est composé des éléments suivants :

	31/12/2010	31/12/2009
Prêt Debiopharm	639 795 €	539 232 €
Oseo avance remboursable		174 384 €
Oseo Tracker intérêts courus	73 802 €	
<b>TOTAUX</b>	<b>713 597 €</b>	<b>713 616 €</b>

### 15.1 - DETTE ENVERS DEBIOPHARM :

La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (639 795,27 € au 31 décembre 2010). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.

### 15.2 – AVANCES REMBOURSABLES OSEO

Une avance remboursable de 400.000 € a été accordée à la société en 2004 par l'Oséo Anvar pour le "développement d'un vaccin thérapeutique anti TNF alpha: réalisations des essais cliniques". 225 615,62 € ont été remboursés le 27 mars 2009, le solde de 174 384,38 Euros a été remboursé le 26 mars 2010.

Les avances remboursables consenties par Oséo ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors des avances accordées pour le projet « Tracker » (note 11) qui porte intérêt au taux annuel de 4,59%. Au titre de l'exercice 2010, 44 824 euros d'intérêts ont été comptabilisés.

## 16. COMPTES DE REGULARISATION – PASSIF :

### 16.1 - DETAIL DES CHARGES A PAYER

	31/12/2010	31/12/2009
<b>Emprunts obligataires convertibles</b>		
Emprunt oblig - Intérêts courus		38 930
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>38 930</b>
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>		
Banques - Intérêts courus	4 467	4 720
<b>Total</b>	<b>4 467</b>	<b>4 720</b>
<b>Emprunts et dettes financières divers</b>		
Intérêts courus		
Intérêts courus avance Oseo	73 802	28 978
<b>Total</b>	<b>73 802</b>	<b>28 978</b>
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		
Frs Fact. non parvenues	382 202	90 144
<b>Total</b>	<b>382 202</b>	<b>90 144</b>
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		
Personnel - dettes prov c	92 775	77 937
Personnel charges à payer	212 635	173 515
Charges soc/cp	40 728	34 292
Charges soc à payer	93 347	76 346
États charges à payer	31 849	21 907
État tvs à payer	913	916
<b>Total</b>	<b>472 247</b>	<b>384 913</b>
<b>Autres dettes</b>		
Avoirs à établir	23 981	23 981
Charges à payer	18 000	18 000
<b>Total</b>	<b>41 981</b>	<b>41 981</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>974 699</b>	<b>589 666</b>

### 16.2 – ECARTS DE CONVERSION - PASSIF

Les écarts de conversion passif correspondent aux gains de change latents sur les créances et les dettes libellées en devises étrangères.

## 17. PASSIFS EVENTUELS LIES AUX CONTRATS COMMERCIAUX :

Dans le contrat de rupture avec Debiopharm en date du 8 juin 2007, il est prévu que Néovacs, en cas de succès d'un de ses produits (obtention d'une licence ou paiement reçu par une contrepartie relatif à ce produit) utilisant les données ou la technologie de Debiopharm, doit rembourser jusqu'à 9 millions de Francs Suisses. Ce remboursement n'interviendra qu'une seule fois lors du succès du premier produit développé par Néovacs et sera payé de la manière suivante :

- 3 millions de Francs Suisses seront remboursés lors du premier règlement reçu par Néovacs, pouvant aller jusqu'à 20% maximum du montant perçu.
- 6 millions de Francs Suisses seront remboursés avec les royalties reçues par Néovacs, jusqu'à un maximum de 20% des royalties reçues par Néovacs sur une base trimestrielle.

Par ailleurs, dans le cadre des accords signés avec certains tiers ayant participé au développement des brevets et du savoir faire constituant la technologie propriété intellectuelle de la société, cette dernière a reconnu à ces tiers un droit à rémunération en cas de distribution et de commercialisation de produits utilisant cette technologie ainsi qu'en cas de concession de droits d'exploitation de cette technologie. Ce droit à rémunération représente selon les cas 1% des ventes nettes ou 1 à 5% des autres revenus générés.

Il sera dû jusqu'à la plus tardive des échéances suivantes :

- (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets, certificats complémentaires de protection éventuels inclus ou,
- (ii) l'expiration d'une période de dix ans à compter de la date de première commercialisation du premier des produits concernés par la société, ou
- (iii) l'expiration ou la résiliation du dernier accord de concession des droits d'exploitation de la technologie à un tiers.

## 18. DEPENSES DE RECHERCHE :

La société a comptabilisé 8 060 085 € au titre des activités de recherche et de développement au cours de l'exercice 2010.

## 19. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION :

La société n'a bénéficié d'aucune subvention d'exploitation au cours de l'exercice 2010.

## 20. RESULTAT FINANCIER :

Le résultat financier de l'exercice 2010 est principalement constitué des intérêts sur emprunt obligataire (119 629 €) et sur avances remboursables Oseo (44 824 €), et de l'impact négatif de la variation de la provision pour risques et charges (100 435 €).

Produits financiers :

	31/12/2010	31/12/2009
<b>Autres valeurs mobil. et créances de l'actif immob.</b>		
Revenus des comptes à terme (note 7)	50 007	24 190
<b>Total</b>	<b>50 007</b>	<b>24 190</b>
<b>Reprise sur dépr. prov. et transferts de charges</b>		
Reprise provision perte de change (note 12)	57 867	56 100
Reprise provision titres de participation		32 085
<b>Total</b>	<b>57 867</b>	<b>88 185</b>
<b>Différences positives de change</b>		
Gains de change	12 600	13 758
<b>Total</b>	<b>12 600</b>	<b>13 758</b>
<b>Produits nets sur cession de VMP</b>		
Plus-values cessions VMP et FCP (note 6)	7 636	26 094
<b>Total</b>	<b>7 636</b>	<b>26 094</b>
<b>Total</b>	<b>128 110</b>	<b>152 228</b>

Charges financières :

	31/12/2010	31/12/2009
<b>Dotations aux amort., dépréciations et provisions</b>		
Dotation provision perte de change (note 12)	158 302	57 867
Dotation provision actions propres (note 3)	19 174	
<b>Total</b>	<b>177 476</b>	<b>57 867</b>
<b>Intérêts et charges assimilées</b>		
Charges d'intérêts bancaires	53	6 965
Intérêts avance Oseo Tracker (note 11)	44 824	28 978
Intérêts emprunt obligataire (note 14)	119 629	38 930
Intérêts compte courant		27
Agios Oseo (note 5)	8 393	30 997
<b>Total</b>	<b>172 899</b>	<b>105 897</b>
<b>Différences négatives de change</b>		
Pertes de change	16 240	20 563
<b>Total</b>	<b>16 240</b>	<b>20 563</b>
<b>Total</b>	<b>366 614</b>	<b>184 327</b>

## 21. RESULTAT EXCEPTIONNEL :

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2010 est principalement constitué de charges correspondant aux moins-values sur cession d'actions propres dans le cadre du contrat de liquidité.

Produits exceptionnels :

	31/12/2010	31/12/2009
<b>Sur opérations de gestion</b>		
Produits exceptionnels	0	16 567
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>16 567</b>
<b>Sur opérations en capital</b>		
Bonis rachat actions propres	8	
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Dotations aux amortissements et provisions</b>		
Dotations aux amortissements excep.		
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>16 567</b>

Charges exceptionnelles :

	31/12/2010	31/12/2009
<b>Sur opérations de gestion</b>		
Pénalités amendes fiscales	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Sur opérations en capital</b>		
VNC immo. Financières	0	30 821
Malis rachat actions propres	21 922	0
<b>Total</b>	<b>21 922</b>	<b>30 821</b>
<b>Dotations aux amortissements et provisions</b>		
Dotations aux amortissements excep.		
<b>Total</b>	<b>21 922</b>	<b>30 821</b>

## 22. IMPOT SUR LES BENEFICES :

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Les montant comptabilisé en résultat sur la ligne « impôts sur les bénéfices » correspond au crédit impôt recherche. Pour l'exercice 2010, il s'élève à 1 315 786 €.

La société a reçu le paiement du crédit impôt recherche 2009 pour un montant égal à ce qui avait été comptabilisé en compte de résultat de l'exercice 2009.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la société s'établissent à 41 113 874 € au 31 décembre 2010. Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

## 23 – PARTIES LIEES :

### 23.1 - TRANSACTIONS REALISEES AVEC DES PARTIES LIEES

En 2010, la société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

### 23.2 – REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à conseil d'administration le Président du Conseil d'administration, les directeurs généraux (unique et délégués) ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations des dirigeants de Néovacs comptabilisées au cours de l'exercice 2010 sont :

<i>En euros</i>	Fonction	Rém. fixe	Rém. variable comptabilisée	Rém. Except.	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rém.
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	Administrateur, Directeur Général	200 823,01	98 261,00			3 633,60	
Michel FINANCE	Administrateur	123 526,61					
René GOEDKOOP	Administrateur				9 000,00		
Thomas KUENDIG	Administrateur				9 000,00		
<b>TOTAL</b>		<b>324 349,62</b>	<b>98 261,00</b>	<b>0,00</b>	<b>18 000,00</b>	<b>3 633,60</b>	<b>0,00</b>

La rémunération fixe de Michel Finance n'a pas rétribué son rôle d'administrateur, mais un contrat de travail.

## 24. ENGAGEMENTS DONNES :

- Indemnité de départ à la retraite

### *Méthodologie de calcul :*

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Néovacs en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives. Cette évaluation est déterminée selon la méthode dite « formule rétrospective prorata temporis ». L'évaluation réalisée par Néovacs prend en compte la législation relative aux charges sociales applicables en cas de départ en retraite (mise à la retraite ou départ volontaire).

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2010, le calcul actuariel a été effectué sur la base des principales hypothèses suivantes :

Base de calcul :	Salaire annuel moyen
Taux d'actualisation :	4,75%
Taux de progression de salaires :	3%
Taux de rotation du personnel :	2%
Age de départ à la retraite :	65 ans

Table de mortalité utilisée : Table réglementaire TG 05  
Taux de charges sociales : 45%

Les engagements pour indemnités de départ à la retraite ainsi estimés s'élèvent à 35 123 euros au 31 décembre 2010.

- Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du DIF, pour les personnels ayant signé un contrat à durée indéterminée avec Néovacs, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

Les droits accumulés mais non consommés sont d'environ 1 349 heures au 31 décembre 2010.

- Commandes fermes

Le montant des commandes engagées mais non livrées (et donc non comptabilisées en factures à recevoir ou en fournisseurs) a été estimé à 4 283 638 euros au 31 décembre 2010.

## 25. EFFECTIFS MOYENS:

	31/12/2010	31/12/2009
Cadres	15	13
Agents de maîtrise et techniciens		0
Employés	3	3
Ouvriers		
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>16</b>

## 26. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS :

Néovacs peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers: risque de marché (notamment, risque de change), risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, Néovacs met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de Néovacs est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Néovacs n'utilise pas d'instruments financiers dérivés.

- Risque de change :

Néovacs est exposée au risque de change.

En effet, Néovacs a comptabilisé une dette auprès de Debiopharm pour un montant de 800 000 Francs suisses (639 795,27 € au 31 décembre 2010), correspondant à une indemnité de rupture de contrat (Cf. : note 15 – Emprunts et dettes financières autres).

Il existe également un risque de change hors-bilan dans la mesure où le contrat de rupture avec Debiopharm en date du 8 juin 2007, prévoit que Néovacs, en cas de succès d'un de ses produits utilisant les données ou la technologie de Debiopharm, doit rembourser jusqu'à 9 millions de Francs Suisses (cf. : note 17).

- Risque de taux d'intérêt :

Néovacs a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite. Seules les avances financières reçues d'Oseo Financement lors de la cession de créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche (cf. : note 4) portent intérêt à taux variable.

- Risque de crédit :

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

L'encours de créances clients échues et non réglées s'élève à 23 981 € au 31 décembre 2010. Il est constitué d'une créance antérieure à 2008, entièrement couverte par un avoir à établir comptabilisé pour le même montant.

Néovacs fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit sur sa trésorerie.

## 27. LITIGES

Le litige présenté ci-après, concerne des produits qui ne font pas partie de la famille des Kinoïdes et qui ne font plus l'objet de développement de la part de Néovacs.

- Biosidus

Faisant suite à un travail de collaboration associant les trois co-inventeurs Jean-François ZAGURY, Jay RAPPAPORT et Miguel CARCAGNO, relatif à un procédé d'obtention d'une protéine Tat du HIV-1 traitée chimiquement par « carboxyméthylation », NEOVACS a déposé, en date du 26 décembre 1997, la demande de brevet français N°FR 97/16 589, destinée à protéger le nouveau principe actif immunogène Tat détoxifié.

Le dépôt de la demande de brevet français N°FR 97/16589 a été effectué au nom d'une Société BIOVACS INC. établie dans l'Etat Américain du Delaware.

La Société BIOVACS INC. devait être créée conjointement entre la Société NEOVACS, d'une part, et la Société BIOSIDUS, d'autre part, qui avait collaboré au projet.

Un désaccord entre NEOVACS et BIOSIDUS étant né dans l'intermédiaire, la Société BIOVACS INC. initialement projetée n'a jamais été créée.

Puis, dans le délai d'un an suivant le premier dépôt français du 26 décembre 1997, l'extension de la protection de l'invention à l'étranger a été réalisée de manière parallèle et indépendante par :

- d'une part la Société NEOVACS, qui a déposé la demande Internationale PCT N°WO 99/33 872 en date du 14 décembre 1998 ; et
- d'autre part, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, par les co-inventeurs ZAGURY, RAPPAPORT et CARCAGNO, au travers de la demande PCT N°WO 99/33.346 déposée le 22 décembre 1998.

Dans l'intermédiaire, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, une Société BIOVACS INC., homonyme de la Société initialement projetée en commun par NEOVACS et BIOSIDUS, et établie dans l'état du Delaware, a été créée. Selon les informations dont la Société dispose, le co-inventeur Miguel CARCAGNO a cédé l'ensemble de ses droits sur l'invention à la Société BIOSIDUS (25 Juin 1999), qui elle-même les a cédés à la Société nouvellement créée BIOVACS Inc. (21 Juillet 1999).

Un litige était en instance, qui opposait NEOVACS et BIOSIDUS, notamment en ce qui concerne la propriété de l'invention.

Les demandes de NEOVACS avaient été rejetées en première instance et l'affaire était en cours d'appel devant la Cour d'Appel de Paris lors de l'arrêté des comptes 2009.

Au 31 décembre 2010, la société Néovacs s'est retirée de l'appel.



## 28. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES :

	Exercice 2010		Exercice 2009	
	Montant HT	%	Montant HT	%
<b>Audit</b>				
* Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés				
. Emetteur	15 100	22,3	12 600	65,6
. Filiales intégrées globalement				
* Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
. Emetteur	52 510	77,7	6 600	34,4
. Filiales intégrées globalement				
<b>Sous total</b>	<b>67 610</b>	<b>100,0</b>	<b>19 200</b>	<b>100,0</b>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>				
* Juridique, fiscal, social				
* Autres (à préciser si sup. 10% des honoraires d'audit)				
<b>Sous total</b>	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>67 610</b>	<b>100,0</b>	<b>19 200</b>	<b>100,0</b>

## 29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE :

Il n'y a pas d'événement survenu entre le 31 décembre 2010 et le 22 février 2011, date de l'arrêté des comptes 2010 par le Président, et susceptible d'influer de manière significative sur les décisions prises sur la base des présents états financiers.

## 30. LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS :

Néant.

## 20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA

Néant.

## 20.3. VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES

### 20.3.1. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux de NEOVACS au 31 décembre 2011 en normes françaises

« Aux Actionnaires

**NEOVACS SA**

3-5, Impasse Reille

75014 Paris

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NEOVACS SA, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### *I - Opinion sur les comptes annuels*

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée, ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2011 et sur les critères d'appréciation, par la direction, de la capacité de la société à poursuivre son activité au-delà de 2012, décrits dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).

#### *II - Justification de nos appréciations*

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués. En particulier, nous estimons que la note 2 de l'annexe des comptes annuels (« Principes, règles et méthodes comptables ») donne une information appropriée sur la situation financière de la société et sa capacité à poursuivre son activité.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### ***III- Vérifications et informations spécifiques***

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 27 février 2012

Le commissaire aux comptes

**PricewaterhouseCoopers Audit**

Pierre Riou  
Associé »

#### **20.3.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux de NEOVACS au 31 décembre 2010 en normes françaises**

« Aux Actionnaires

**NEOVACS SA**  
3-5, Impasse Reille  
75014 Paris

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société NEOVACS SA, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### ***I - Opinion sur les comptes annuels***

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée, ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2010 et sur les mesures étudiées par le conseil d'administration pour permettre à la société de poursuivre son programme de recherche, telles que décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).

## ***II - Justification de nos appréciations***

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués. En particulier, nous estimons que la note 2 de l'annexe des comptes annuels (« Principes, règles et méthodes comptables ») donne une information appropriée sur la situation financière de la société et sa capacité à poursuivre son activité.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## ***III- Vérifications et informations spécifiques***

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Neuilly-sur-Seine, le 7 mars 2011

Le commissaire aux comptes

**PricewaterhouseCoopers Audit**

Pierre Riou  
Associé »

## **20.4. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES**

Les dernières informations financières disponibles concernant la Société sont celles de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

## **20.5. INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES**

Néant.

## 20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

## 20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée).

## 20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Aucun changement significatif concernant la situation financière ou commerciale n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice au 31 décembre 2011.

## 20.9. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	PricewaterhouseCoopers Audit			
	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%
	31 décembre 2011		31 décembre 2010	
<b>Audit</b>				
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels - Emetteur	14 279 €	70,4%	15 100 €	22,3%
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes - Emetteur	6 012 €	29,6%	52 510 €	77,7%
<i>Sous-total</i>	<i>20 291 €</i>	<i>100,0%</i>	<i>67 610 €</i>	<i>100,0%</i>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>				
- Juridique, fiscal social - Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)				
<i>Sous-total</i>	<i>0</i>	<i>0,0%</i>	<i>0</i>	<i>0,0%</i>
<b>TOTAL</b>	<b>20 291 €</b>	<b>100,0%</b>	<b>67 610 €</b>	<b>100,0%</b>

## 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 21.1. CAPITAL SOCIAL

#### 21.1.1. Montant du capital social

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital est de 2 341 299,90 € (deux millions trois cent quarante et un mille deux cent quarante dix neuf virgule quatre vingt dix euros), il est divisé en 15 608 666 actions (quinze millions six cent huit mille six cent soixante six) de 0,15 € (quinze centime d'euros) entièrement libérées.

#### 21.1.2. Titres non- représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a émis aucun titre non représentatif du capital.

#### 21.1.3. Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 23 mars 2012, la Société détient 12 474 de ses propres actions, correspondant à 0,08% de son capital.

L'assemblée générale mixte du 4 mai 2011, conformément aux dispositions de l'article L.225-209-1 a autorisé la mise en œuvre par le Conseil d'administration d'un programme de rachat des actions de la Société pour un maximum de 10% du capital de la Société.

Les modalités et conditions du programme de rachat d'actions sont les suivantes :

- Durée du programme : 18 mois maximum à compter de la décision de l'assemblée générale, soit jusqu'au 4 novembre 2012 ;
- Pourcentage maximum de rachat autorisé : 10% du capital, soit 1 559 966 actions sur la base de 15 599 666 actions composant le capital social à la date d'enregistrement du présent document de référence, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondant au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation ;
- Prix d'achat unitaire maximum : 20 euros (hors frais d'acquisition).
- L'acquisition, la cession ou le transfert des actions pourront être effectués par tous moyens sur le marché ou de gré à gré, y compris par acquisition ou cession de blocs, dans les conditions autorisées par les autorités de marché. Ces opérations pourront être réalisées à tout moment dans le respect des dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Cette autorisation est destinée à permettre à la Société d'assurer la liquidité et animer le marché au travers d'un contrat de liquidité par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI en date du 23 septembre 2008 reconnue par la décision en date du 1<sup>er</sup> octobre 2008 de l'Autorité des marchés financiers.

Le 15 avril 2010, NEOVACS a conclu un contrat de liquidité pour une période de 12 mois, renouvelable par tacite reconduction, avec INVEST SECURITIES portant sur ses actions ordinaires conforme à la Charte de Déontologie de l'AMAFI reconnue par l'Autorité des marchés financiers. Pour la mise en œuvre de ce contrat, la somme de 100.000 euros a été affectée au compte de liquidité. Le 2 juillet 2010, NEOVACS a affecté 100.000 euros supplémentaires au contrat de liquidité.

#### 21.1.4. Autres titres donnant accès au capital

Nature de l'opération	Date	Nombre d'actions pouvant être émises	Prix d'exercice	Pourcentage du capital
Émission de BSA 2003	26 novembre 2003	10 000	1,9636	0,06%
Émission de BSA 2005	16 mai 2005	40 800	3,1295	0,26%
Émission de BSA 2008	27 juin 2008	37 500	2,68	0,24%
Émission de BSA 2010-1	06 mai 2010	40 000	3,28	0,26%
Émission de BSA 2010-2	06 mai 2010	48 000	3,28	0,31%
Émission de BSA 2010-3	06 mai 2010	5 000	3,28	0,03%
Émission de BSA 2010-4	06 mai 2010	30 000	3,28	0,19%
Émission de BCE 2003	26 novembre 2003	700	1,96	0,00%
Émission de BCE 2005	16 mai 2005	76 500	3,1295	0,49%
Émission de BCE 2006	12 mai 2006	17 500	3,13	0,11%
Émission de BCE 2007	11 avril 2007	404 700	3,35	2,59%
Émission d'OSA 2010-1	6 mai 2010	70 000	3,28	0,45%
Émission d'OSA 2010-2	6 mai 2010	70 000	3,28	0,45%
Émission d'OSA 2010-3	6 mai 2010	400 000	3,28	2,56%
Émission d'OSA 2010-4	6 mai 2010	20 000	3,28	0,13%
Émission d'OSA 2010-5	9 février 2011	10 000	2,756	0,06%
Attribution d'actions gratuites 2010-1	6 mai 2010	21 000	-	0,13%
Attribution d'actions gratuites 2010-2	6 mai 2010	21 000	-	0,13%
Émission de BSA	Engagement du Conseil d'administration du 9 février 2012	75 000	Moyenne pondérée des 5 derniers cours de bourse	0,48%
<b>Total</b>		<b>1 397 700</b>		<b>8,96%</b>

### 21.1.4.1. Bons de souscription d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les bons de souscription d'actions (BSA) suivants :

Bénéficiaires	BSA émis et attribués	Vestés* à 100% (oui/non)	BSA exerçables	Conditions d'exercice des BSA	Décision d'émission et d'attribution des BSA
M. Jean-Jacques BERTRAND Président du Conseil d'administration	100	Oui	100 BSA 2003 donnant le droit de souscrire 10 000 actions au prix de 1,9636 euros par action	-	Assemblée générale du 26 novembre 2003  Assemblée générale du 9 juin 2009  Assemblée générale du 15 février 2010
	408	Oui	408 BSA 2005 donnant le droit de souscrire 40 800 actions au prix de 3,1295 euros par action	-	Assemblée générale du 16 mai 2005  Assemblée générale du 1 <sup>er</sup> octobre 2008
	48 000	Non	48 000 BSA-2010-2 donnant le droit de souscrire 48 000 actions au prix de 3,28 euros par action	48 000 BSA-2010-2 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Thomas KUENDIG Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	300 BSA 2008 donnant droit de souscrire 21 250 actions au prix de 2,68 euros par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008  Assemblée générale du 15 février 2010
	10 000**	Non	10 000 BSA-2010-3 donnant le droit de souscrire 2 500 actions au prix de 3,28 euros par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. René GOEDKOOOP Membre du comité scientifique	300**	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	250 BSA 2008 donnant droit de souscrire 16 250 actions au prix de 2,68 euros par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 <sup>ème</sup> à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2010	Assemblée générale du 27 juin 2008  Assemblée générale du 15 février 2010
	10 000**	Non	10 000 BSA-2010-3 donnant le droit de souscrire 2 500 actions au prix de 3,28 euros par action	10 000 BSA-2010-3 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE Administrateur et Directeur Général	40 000	Non	40 000 BSA-2010-1 donnant le droit de souscrire 40 000 actions au prix de 3,28 euros par action	40 000 BSA-2010-1 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010  Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-1 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010
M. Michel FINANCE Administrateur	30 000	Non	30 000 BSA-2010-4 donnant le droit de souscrire 30 000 actions au prix de 3,28 euros par action	30 000 BSA-2010-4 exerçables par tranche de 1/48 <sup>ème</sup> à compter du 6 Mai 2010  Exercice anticipé de 20% des BSA-2010-4 en cas de réalisation d'objectifs	Assemblée générale du 15 février 2010  Conseil d'administration du 6 mai 2010

\* dont le droit d'exercice est acquis

\*\* les BSA 2008 et les BSA-2010-3 deviendront caducs le 13 mai 2012 à la suite de la démission de Messieurs Kündig et Goedkoop de leur mandat d'administrateur.



### 21.1.4.2. Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BCE) suivants :

	BCE-2003	BCE-2005	BCE-2006	BCE-2007
Date d'assemblée générale	26/11/2003	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date du conseil d'administration	N/A	17/01/2006 24/10/2006	2/15/2007	06/07/2007 05/09/07
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	700	76 500	17 500	408 700
Bénéficiaires	6 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (61 500) + 3 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (10 000) + 4 salariés	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (267 700) + M. Jean-Jacques Bertrand (67 000) + 12 salariés
Date de départ d'exercice des BCE	26/11/2003	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date d'expiration	26/11/2013	16/05/2015	12/05/2016	11/04/2017
Prix de souscription ou d'achat par action	1,9636 €	3,125 €	3,13 €	3,35 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	90% exerçables par 1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 26 novembre 2003 et 10% en fonction de la réalisation d'objectifs	25% au 1 <sup>er</sup> anniversaire de l'entrée dans la société, 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps.  Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse avec un montant levé supérieur à 15M€	Pour M. Guy-Charles Fanneau de La Horie : 25% au 1 <sup>er</sup> anniversaire de l'entrée dans la société 1/36 <sup>ème</sup> du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps.  Pour les salariés : 1/48 <sup>ème</sup> par mois à partir d'un an de présence à compter du 05/12/06.  Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse (si montant levé supérieur à 15M€) pour Guy Charles de La Horie ou de 30% si introduction en bourse réussie pour les salariés	25% en fonction d'objectifs, 25% à compter d'un an de présence à compter du 18/06/07, 25% à compter de la 2 <sup>ème</sup> année de présence à compter du 18 juin 2007, le solde par tranche de 1/24 <sup>ème</sup> par mois, entre le 25 <sup>ème</sup> et le 48 <sup>ème</sup> mois de présence à compter du 18/06/07, soit à partir du 18/06/09 et jusqu'au 18/06/11.  Exercice accéléré de 30% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse réussie
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	68	0	0	4 000
BCE annulés / caducs	773	50	125	2 021
<b>BCE restants</b>	<b>7</b>	<b>765</b>	<b>175</b>	<b>4 047</b>

### 21.1.4.3. Options de souscription et d'achat d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis les options de souscription et d'achat d'actions (OSA) suivantes :

	OSA-2010-1	OSA-2010-2	OSA-2010-3	OSA-2010-4	OSA-2010-5
Date d'assemblée générale	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010	15/02/2010
Date du conseil d'administration	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	09/02/2011
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou être achetées	70 000	70 000	400 000	20 000	10 000
Bénéficiaires	1 salarié	1 salarié	M. Guy-Charles Fanneau de La Horie (66 000) + 16 salariés	M. Michel Finance	1 salarié
Date de départ d'exercice des OSA	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	06/05/2010	Date de signature de son contrat de travail
Date d'expiration	06/05/2020	06/05/2020	06/05/2020	06/05/2020	10 ans à compter de la date de signature de son contrat de travail
Prix de souscription ou d'achat	3,28 €	3,28€	3,28€	3,28€	2,756€
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	25% exerçables en fonction d'objectifs 75% exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 16 juin 2008	25% exerçables en fonction d'objectifs 75% exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 1 <sup>er</sup> septembre 2009	400 000 exerçables à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter du 6 mai 2010  Exercice anticipé de 20 % en cas de conclusion d'un accord de partenariat significatif permettant à la Société de bénéficier d'un paiement upfront supérieur ou égal à 10.000.000 €  Exercice anticipé de 20 % en cas d'augmentation de capital par offre au public basé sur un prix par action supérieur ou égal à 6,24 € correspondant à une augmentation de capital d'un montant au moins égal à 10.000.000 €	20 000 exerçables par période mensuelle jusqu'à l'expiration de son contrat de travail	25 % exerçables à la 1 <sup>ère</sup> date anniversaire du contrat de travail 25 % exerçables à la 2 <sup>ème</sup> date anniversaire du contrat de travail 50% exerçables à compter du mois suivant le 2 <sup>ème</sup> anniversaire du contrat de travail à raison d'1/48 <sup>ème</sup> par mois à compter de la signature du contrat de travail
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du présent document de référence	0	0	0	0	0
OSA annulés / caducs	0	0	0	0	0
<b>OSA restants</b>	<b>70 000</b>	<b>70 000</b>	<b>400 000</b>	<b>20 000</b>	<b>10 000</b>

#### **21.1.4.4. Actions gratuites**

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a attribué les actions gratuites (AGA) suivantes :

	<b>AAG-2010-1</b>	<b>AAG-2010-2</b>
Date d'assemblée générale	15/02/2010	15/02/2010
Date du conseil d'administration	06/05/2010	06/05/2010
Nombre total d'actions gratuites attribuées	21 000	21 000
Bénéficiaires	1 salarié	1 salarié
Date d'attribution	06/05/2010	06/05/2010
Nombre d'actions souscrites	0	0
AAG annulés / caducs	0	0
<b>AAG restants</b>	<b>21 000</b>	<b>21 000</b>

#### **21.1.4.5. Engagement d'émission et d'attribution de valeurs mobilières donnant accès au capital**

Le Conseil d'administration du 9 février 2012 s'est engagé, à soumettre à la prochaine assemblée générale des actionnaires les projets :

- (i) d'une émission, conformément aux dispositions de l'article L. 228-91 du Code de commerce de 75 000 Bons de Souscription d'Actions (les « BSA-2012-1 ») donnant droit à la souscription à 75 000 actions, à raison d'une action par exercice d'un BSA-2012-1, et de les attribuer au profit des bénéficiaires suivants :
  - a) 25 000 BSA-2012-1 au profit de Madame Arlène Morris ;
  - b) 25 000 BSA-2012-1 au profit de Monsieur Patrick Valroff ;
  - c) 25 000 BSA-2012-1 au profit de Monsieur Edmond Alphandéry.

## 21.1.5. Capital social autorisé non émis

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
9 <sup>ème</sup>	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de procéder à l'émission, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires par offre au public de titres financiers</u> , d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par souscription, soit en espèces, soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou tout autre manière (Article L.225-129 et suivants du Code de commerce, notamment les articles L.225-129-2, L.225-135, L. 225-136 et L228-91 et suivants du Code de commerce)	Montant nominal des augmentations de capital : 750 000 euros  Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30 000 000 euros	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse, précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%	26 mois soit jusqu'au 4 mai 2013
10 <sup>ème</sup>	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de procéder à l'émission, <u>avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires</u> , d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou tout autre manière et/ou par incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes (Article L.225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L.225-129-2, L.225-130 et L228-92)	Montant nominal des augmentations de capital : 750 000 euros*  Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30 000 000 euros**	-	26 mois soit jusqu'au 4 mai 2013
11 <sup>ème</sup>	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de procéder à l'émission, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires</u> , d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou tout autre manière, au profit de catégories de bénéficiaires*** (Article L.225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L.225-129-2, L.225-135, L.225-138, L.228-92 et L228-93)	Montant nominal des augmentations de capital : 750 000 euros*  Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30 000 000 euros**	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 %	18 mois soit jusqu'au 4 novembre 2012
12 <sup>ème</sup>	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de procéder à l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>par placement privé</u> et dans la limite de 20% du capital social par an, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou tout autre manière,(Article L.225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L.225-129-2, L.225-135, L.225-136 et L228-91 et suivants du Code de commerce)	Montant nominal des augmentations de capital : 750 000 euros*  Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30 000 000 euros**	au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 %	26 mois soit jusqu'au 4 mai 2013
13 <sup>ème</sup>	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres émis conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux trois résolutions précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas (Article L225-135-1 du Code de commerce)	Montant nominal des augmentations de capital : 750 000 euros*  Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30 000 000 euros**	-	26 mois soit jusqu'au 4 mai 2013

Note : les plafonds susmentionnés peuvent, le cas échéant, être relevés du montant supplémentaires des actions ou valeurs mobilières à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions du Code de Commerce.

\* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le solde du montant du plafond global autorisé de 750 000 euros dans la 15<sup>ème</sup> résolution soit 443 596,05 euros suite aux augmentations du capital en dates des 15 juin 2011, 29 juin 2011 et du 3 octobre 2011.

\*\* Le montant nominal du plafond des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 30 000 000 euros dans la 15<sup>ème</sup> résolution.

\*\*\* Les catégories de bénéficiaires des actions ou valeurs mobilières à émettre sont :

- les investisseurs institutionnels (les banques, les sociétés d'assurance, les fonds de pension, les sociétés d'investissement, les sociétés de gestion de portefeuille et les fonds de capital investissement) ;
- les investisseurs qualifiés tels que définis aux articles L.411-2 et D.411-1 du Code Monétaire et Financier et les personnes physiques susceptibles de bénéficier des dispositions de l'article 885-0 V bis du Code Général des Impôts.

### 21.1.6. Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital souscrit mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Se référer au paragraphe 21.1.5 « Capital social autorisé non émis » du présent document de référence.

### 21.1.7. Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option, d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant

### 21.1.8. Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation/ Réduction de capital	Prime d'émission ou d'apport	Nombre d'actions créées/annulées	Nombre total d'actions	Capital après opération
11 mars 1993	Constitution de la Société	250.000,00 FF	0,00	2 500	2 500	250 000,00 FF
7 juin 1995	Augmentation de capital en numéraire	27 800,00 FF	2 972 200,00 F	278	2 778	277 800,00 FF
7 juin 1995	Incorporation de la prime d'émission	833 400,00 FF	N/A	8 334	11 112	1 111 200,00 FF
28 mai 1997	Augmentation de capital en numéraire	40 700,00 FF	1 839 233,00 F	407	11 519	1 151 900,00 FF
4 février 1998	Augmentation de capital en numéraire	40 700,00 FF	1 839 233,00 FF	407	11 926	1 192 600,00 FF
8 juillet 1998	Augmentation de capital en numéraire	42 000,00 FF	1 898 134,00 FF	420	12 346	1 234 600,00 FF
13 janvier 1999	Augmentation de capital en numéraire	25 800,00 FF	1 228 080,00 FF	258	12 604	1 260 400,00 FF

27 juillet 1999	Augmentation de capital en numéraire	73 000,00 FF	6 340 320,00 FF	730	13 334	1 333 400,00 FF
4 septembre 2000	Augmentation de capital en numéraire	218 200,00 FF	0,00 FF	2 182	15 516	1 551 600,00 FF
12 décembre 2001	Réduction de capital	-24 925,6782 FF	N/A	0	15 516	1 526 674,3218FF
28 mai 2003	Augmentation de capital en numéraire	267 360,00 €	3 232 560,64 €	17 824	33 340	500 100,00 €
4 juillet 2005	Augmentation de capital en numéraire	6 255,00 €	0,00 €	417	33 757	506 355,00 €
28 juin 2006	Augmentation de capital par compensation de créance	7 785,00 €	154 636,05€	519	34 276	514 140,00 €
11 juillet 2006	Augmentation de capital en numéraire	6 255,00 €	494 145,00 €	417	34 693	520 395,00 €
11 avril 2007	Conversion des OCA	155 970,00 €	2 668 394,35 €	10 398	45 019	676 365,00 €
6 juillet 2007	Augmentation de capital en numéraire	185 820,00 €	3 964 160,00 €	12 388	57 479	862 185,00 €
13 décembre 2007	Augmentation de capital en numéraire	51 510,00 €	1 098 880,00 €	3 434	60 913	913 695,00 €
3 avril 2008	Augmentation de capital en numéraire	228 720,00 €	4 879 360,00 €	15 248	76 161	1 142 415,00 €
27 juin 2008	Augmentation de capital en numéraire	129 405,00 €	3 049 644,5 €	8 627	84 788	1 271 820,00 €
20 novembre 2008	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSPCE	750,00 €	9 068,00 €	50	84 838	1 272 570,00 €
9 juin 2009	Réduction du capital	-8 880,00 €	N/A	592	84 246	1 263 690,00 €

15 avril 2010	Augmentation de capital par conversion d'OCA	288 127,20 €	0,00 €	1 920 848	10 345 448	1 551 817,20 €
20 avril 2010	Augmentation de capital par exercice de BSA-OC	63 863,55 €	0,00 €	425 757	10 771 205	1 615 680,75 €
20 avril 2010	Augmentation de capital par offre au public	312 695,40 €	9 693 557,40 €	2 084 636	12 885 841	1 928 376,15 €
6 mai 2010	Augmentation de capital par exercice de BSA	17 985,00 €	0,00 €	119 900	12 975 741	1 946 361,15 €
15 juin 2010	Augmentation de capital en numéraire	2.389,80 €	74 083,80 €	15.932	12 991 673	1 948 750,95 €
4 avril 2011	Augmentation de capital en numéraire	37 500,00 €	962 500,00 €	250 000	13 241 673	1 986 250,95 €
9 mai 2011	Augmentation de capital en numéraire	46 875,00 €	1 203 125,00 €	312 500	13 554 173	2 033 125,95 €
15 juin 2011	Augmentation de capital en numéraire	285 013,65 €	7 315 350,35 €	1 900 091	15 454 264	2 318 139,60 €
29 juin 2011	Augmentation de capital en numéraire	15 825,00 €	406 175,00 €	105 500	15 559 764	2 333 964,60 €
3 octobre 2011	Augmentation de capital en numéraire	5 565,30 €	142 842,70 €	37 102	15 596 866	2 339 529,90 €
12 décembre 2011	Augmentation de capital par exercice de BCE	420,00 €	5 078,08 €	2 800	15 599 666	2 339 949,90 €
22 mars 2012	Augmentation de capital par exercice de BCE	600,00 €	12 800,00 €	4 000	15 603 666	2 340 549,90 €
22 mars 2012	Augmentation de capital par exercice de BSA	750,00 €	12 650,00 €	5 000	15 608 666	2 341 299,90 €

## 21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

### 21.2.1. Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- la réalisation de recherches et de développements, ainsi que la production et la commercialisation de nouveaux protocoles thérapeutiques utilisant le concept de régulation homéostatique réalisée par une vaccination suivant le concept développé, entre autres, dans la demande de brevet enregistrée sous le n°I.N.P.I. 91.07399 dont le Professeur Daniel ZAGURY de l'Université de Paris VII est l'inventeur, et de réaliser des recherches et des développements, ainsi que la production et la commercialisation de produits issus des recherches menées dans tous les autres domaines de la biologie, procéder à l'achat ou à la cession de brevets ainsi qu'à la concession ou la prise de licences de brevets,
- sous réserve le cas échéant du respect des dispositions légales et réglementaires propres à ces activités,
- le tout directement ou indirectement, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou de prise ou de dation en location ou en gérance tous biens ou droits, ou autrement,
- et généralement toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou à tout objet similaire ou connexe ou de nature à favoriser le développement du patrimoine social.

### 21.2.2. Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale (articles 14 à 19 des statuts)

#### Article 14 – Conseil d'Administration

La société est administrée par un Conseil composé de cinq (5) membres au moins et de quinze (15) membres au plus, dont :

- un (1) membre au minimum sera obligatoirement un administrateur indépendant si le Conseil est composé de cinq (5) ou de six (6) membres ;
- deux (2) membres au minimum seront obligatoirement des administrateurs indépendants si le Conseil est composé de sept (7) ou huit (8) membres ;
- trois (3) membres au minimum seront obligatoirement des administrateurs indépendants si le Conseil est composé de neuf (9), dix (10), onze (11) ou douze (12) membres ;
- quatre (4) membres au minimum seront obligatoirement des administrateurs indépendants si le Conseil est composé de treize (13), quatorze (14) ou quinze (15) membres.



## **Article 15 – Nomination et révocation des administrateurs**

### *I. Nomination/ Révocation des administrateurs*

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de (6) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

Pour 80 % des administrateurs personnes physiques, la limite d'âge est fixée à 75 ans et pour 20 % des administrateurs personnes physiques, la limite d'âge est fixée à 90 ans. Lorsqu'ils dépassent cet âge en cours de mandat, ils sont réputés démissionnaires d'office lors de la plus prochaine Assemblée Générale.

Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

### *II. Administrateur personne morale*

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

### *III. Vacance, décès, démission*

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

## **Article 16 – Organisation et délibérations du conseil**

### *I. Président*

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le Conseil d'Administration détermine sa rémunération.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Pour l'exercice de ses fonctions, le Président du Conseil d'Administration doit être âgé de moins de soixante-quinze (75) ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'Administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au présent article.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'Administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

### *II. Réunions du conseil*

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du Président et au moins tous les trois (3) mois.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, le tiers au moins des membres du Conseil d'administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son Président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le Conseil pour le présider.

Le Président du Conseil d'administration préside les séances. En cas d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration, sont tenus à une obligation de discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président du Conseil d'administration.

### *III. Quorum, majorité*

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents à l'exception des décisions suivantes qui devront être adoptées à la majorité des deux tiers (2/3) des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents :

- l'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- l'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier ;
- toute décision portant sur une offre secondaire.

En cas de partage, la voix du Président est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

Par ailleurs, la moitié des administrateurs en fonction pourra s'opposer à la tenue d'une réunion du Conseil d'administration par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication. Cette opposition devra être notifiée dans les formes et délais qui seront arrêtés par le règlement intérieur et/ou dans celles qui seraient déterminées par les dispositions légales ou réglementaires.

### *IV. Représentation*

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

### *V. Procès-verbaux des délibérations*

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

### *VI. Censeurs*

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder deux (2).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration.

Les Censeurs exercent auprès de la société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'Administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'Administration.

### **Article 17 – Pouvoirs du Conseil d'Administration et du Président**

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le Conseil d'Administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.

## **Article 18 – Direction générale**

### *I. Principes d'organisation*

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'Administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 16-III en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le changement de modalité d'exercice de la direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'Administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

### *II. Direction générale*

#### **Directeur Général**

En fonction du choix effectué par le Conseil d'Administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le Conseil d'Administration, et portant le titre de Directeur Général.

Lorsque le Conseil d'Administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de quatre vingt dix (90) ans. D'autre part, si un Directeur Général en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

A l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le Directeur Général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du Conseil d'Administration :

- l'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- l'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier.

## Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées Directeurs Généraux délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général. Le nombre de Directeurs Généraux délégués ne peut excéder cinq. Si le Directeur Général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général délégué s'il est âgé de plus de soixante-quinze (75) ans. Si un Directeur Général délégué en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration sur proposition du Directeur Général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux délégués. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

Le Conseil d'Administration détermine la rémunération des Directeurs Généraux délégués.

### *III. Délégation de pouvoirs*

Le Conseil d'Administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

## **Article 19 – Rémunération des administrateurs**

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le Conseil d'Administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le Conseil d'Administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le Conseil d'Administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

## **Article 20 – Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué**

### *I. Conventions soumises à autorisation*

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de ses administrateurs, Directeurs Généraux et Directeurs Généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'Administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le Directeur Général, l'un des Directeurs Généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

## *II. Conventions interdites*

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au Directeur Général, aux Directeurs Généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

## *III. Conventions courantes*

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation. Cependant ces conventions, sauf lorsqu'en raison de leur objet ou de leurs implications financières elles ne sont significatives pour aucune des parties, doivent être communiquées par l'intéressé au Président du Conseil d'Administration. La liste et l'objet des dites conventions sont communiqués par le Président aux membres du Conseil d'Administration et aux Commissaires aux comptes au plus tard le jour du Conseil d'Administration arrêtant les comptes de l'exercice écoulé.

Les actionnaires peuvent également obtenir communication de cette liste et de l'objet des conventions.

### **21.2.3. Actions (articles 9 à 13 des statuts)**

#### **Article 9 - Libération des actions**

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'Administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs et actionnaires trente (30) jours au moins avant la date fixée pour chaque versement par un avis inséré dans un journal d'annonces légales du lieu du siège social ou par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L.228-27 et suivants du Code de commerce.

## **Article 10 - Forme des actions**

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenue par chacun d'eux.

## **Article 11 - Transmission des actions - Droits et obligations liés aux actions – Franchissement de seuils**

### *11.1 – Transmission des actions*

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la Société et jusqu'à clôture de la liquidation.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la Société.

### *11.2 – Droits et obligations attachés aux actions*

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'Assemblée Générale de la Société.

Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du regroupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

### *11.3 – Franchissement de seuil*

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.



Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la Société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû légalement être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'Actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'Actionnaire défaillant.

Le tribunal de commerce du ressort du siège social peut, sur demande du Président de la Société, d'un Actionnaire ou de l'Autorité des marchés financiers, prononcer la suspension totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote de tout Actionnaire qui n'aurait pas procédé aux déclarations prévues.

### **Article 12 - Indivisibilité des actions – nue propriété – usufruit**

1 - Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

2 - Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propiétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Le droit de vote est exercé par le propriétaire des titres remis en gage.

### **Article 13 - Droit de vote double**

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d'un même actionnaire. Il s'exerce sous réserve du respect des dispositions de l'article 11.3 des statuts.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'action par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Il en est de même, en cas de transfert d'actions par suite d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

#### **21.2.4. Conditions de modification des droits des actionnaires**

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

#### **21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires (articles 23 à 30 des statuts)**

##### **Article 23 – Quorum et majorité**

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'Assemblée Générale Ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 24 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

##### **Article 24 – Convocation des assemblées générales**

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration, soit par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivants les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

## **Article 25 – Ordre du jour de l'assemblée**

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction de capital telle que fixée par les dispositions légales (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. La demande est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolution, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.432-1 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

## **Article 26 – Admission aux assemblées**

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au troisième jour ouvré précédant à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'Administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

## **Article 27 – Représentation des actionnaires et vote par correspondance**

### *I. Représentation des actionnaires*

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire ou par son conjoint.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

## *II. Vote par correspondance*

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

### **Article 28– Bureau de l'assemblée**

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

### **Article 29 – Procès-verbaux des délibérations**

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

### **Article 31 – Droit d'information et de contrôle des actionnaires**

Avant chaque assemblée, le Conseil d'Administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'Administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'Administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### **21.2.6. Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle**

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

➤ Déclarations de franchissements de seuils :

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de Commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, compte tenu de la cotation de NEOVACS sur le marché régulé de NYSE-Alternext à Paris.

➤ Règles sur les offres publiques sur NYSE-Alternext :

L'article L. 433-3 du Code monétaire et financier et les articles 235-2 et suivants du Règlement général de l'AMF prévoient les conditions de dépôt obligatoire d'une offre publique, en cas de franchissement du seuil de 50% du capital ou des droits de vote, visant la totalité des titres de capital et des titres donnant accès au capital ou aux droits de vote d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur un système multilatéral de négociation organisée au sens de l'article 524-1 tel que NYSE-Alternext Paris.

L'article L. 433-4 du Code monétaire et financier et l'article 235-4 revoyant aux articles 236-1, 236-3 et 236-7 (offre publique de retrait), 237-1 et suivants (retrait obligatoire à l'issue d'une offre publique de retrait) et 237-14 et suivants (retrait obligatoire à l'issue de toute offre publique) du Règlement général de l'AMF prévoient les conditions de dépôt d'une offre publique de retrait et de mise en œuvre d'une procédure de retrait obligatoire des actionnaires minoritaires, au-delà de 95% des droits de vote, d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur un système multilatéral de négociation organisé au sens de l'article 524-1 tel que NYSE-Alternext Paris, ou ont cessé de l'être.

### **21.2.7. Franchissements de seuils statutaires (article 11 des statuts)**

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la Société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la Société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

A défaut d'avoir été régulièrement déclarées dans les conditions prévues ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû légalement être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'Actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'Actionnaire défaillant.

Le tribunal de commerce du ressort du siège social peut, sur demande du Président de la Société, d'un Actionnaire ou de l'Autorité des marchés financiers, prononcer la suspension totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote de tout Actionnaire qui n'aurait pas procédé aux déclarations prévues.

#### **21.2.8. Modifications du capital social (article 7 des statuts)**

1 - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du Conseil d'Administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

A défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

## 22. CONTRATS IMPORTANTS

L'ensemble des contrats importants sont décrits ci-dessous :

### ▪ Les contrats de fourniture de matières premières

#### ○ Approvisionnement en cytokines

NEOVACS a signé des contrats d'approvisionnement avec des fournisseurs de tout premier rang afin de s'assurer l'obtention de cytokines IFN $\alpha_{2b}$  et TNF $\alpha$ .

#### ○ Approvisionnement en KLH

NEOVACS et SFAC ont conclu en date du 21 novembre 2006, un contrat aux termes duquel SFAC fournit à NEOVACS la protéine KLH purifiée.

Un second contrat a été signé en date du 15 décembre 2006 aux termes duquel les parties définissent les conditions de production, stockage, contrôle qualité et livraison de la protéine KLH purifiée.

#### ○ Approvisionnement en sous-unité KLH

NEOVACS et STELLAR BIOTECHNOLOGIES ont conclu en date du 1<sup>er</sup> janvier 2008, un contrat aux termes duquel STELLAR BIOTECHNOLOGIES fournit à NEOVACS la protéine SUBUNIT KLH.

La période initiale du contrat expire le 1<sup>er</sup> janvier 2010. Il sera ensuite renouvelé tacitement par périodes annuelles.

### ▪ Les contrats de prestations de services

#### ○ NEOVACS / COBRA BIOLOGICS

NEOVACS et COBRA BIOLOGICS ont conclu un contrat en date du 9 octobre 2007, aux termes duquel COBRA BIOLOGICS réalise des travaux de développement et de production de lots de TNF $\alpha$ -Kinoïde.

Ce contrat est conclu pour une durée initiale de 3 ans et sera ensuite tacitement renouvelé par périodes successives d'une année.

En outre, le 25 janvier 2008, NEOVACS et COBRA BIOLOGICS ont conclu un contrat aux termes duquel les parties définissent les conditions de production, stockage, contrôle qualité et livraison des lots de TNF $\alpha$ -Kinoïde produits par COBRA BIOLOGICS au titre du contrat susvisé.

#### ○ NEOVACS / RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE / EUROGENTEC

NEOVACS et RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE ont conclu en date du 7 mai 2008, un contrat aux termes duquel RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE exécute des prestations de services au bénéfice de NEOVACS dans le cadre de ses travaux sur le TNF $\alpha$ -Kinoïde. Le contenu de ces prestations est fixé au sein de propositions de services conclues séparément.

Ce contrat est entré en vigueur le 27 juin 2009 pour une durée indéterminée, chacune des parties pouvant y mettre fin à tout moment moyennant un préavis de 3 mois.

Par ailleurs, NEOVACS, RENTSCHLER BIOTECHNOLOGIE et EUROGENTEC ont conclu, en juin 2009, un contrat fixant les conditions dans lesquelles les parties répartissent leurs obligations aux fins de la fabrication de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde.

- NEOVACS / FISCHER CLINICAL SERVICES

NEOVACS et FISHER CLINICAL SERVICES ont conclu un contrat en date du 6 décembre 2009, aux termes duquel FISHER CLINICAL SERVICES exécute des prestations de services de conditionnement, étiquetage, stockage et contrôle au bénéfice de NEOVACS.

- NEOVACS / EUROGENTEC

NEOVACS et EUROGENTEC ont conclu le 1<sup>er</sup> mars 2006 un contrat aux termes duquel EUROGENTEC réalise des services de recherche et développement en relation avec le produit VEGF-Kinoïde. Les services confiés à EUROGENTEC sont détaillés au sein de commandes de projet. La commande de projet n°1, signée par les parties à la même date que le contrat, concerne l'élaboration de la souche.

En outre, en date du 9 octobre 2006, NEOVACS et EUROGENTEC ont conclu un contrat aux termes duquel NEOVACS a confié à EUROGENTEC l'élaboration d'une banque de cellules souches. Ce contrat est en vigueur après la livraison de la banque de cellules et un stockage initial de 6 mois.

- NEOVACS / GENEXION

NEOVACS et GENEXION ont conclu le 24 mars 2010 un contrat aux termes duquel GENEXION réalise les activités de recherche cliniques liées à l'essai de Phase I/II avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans le lupus.

NEOVACS et GENEXION ont conclu le 19 mai 2010 un contrat aux termes duquel GENEXION réalise les activités de recherche cliniques liées à l'essai de Phase IIa avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans la Polyarthrite Rhumatoïde.

NEOVACS et GENEXION ont conclu le 26 décembre 2010 un contrat-cadre régissant les relations entre les deux sociétés pour les études de recherche cliniques menées dans le cadre des deux précédents contrats et également pour l'étude de Phase II avec le TNF $\alpha$ -Kinoïde dans le traitement de la maladie de Crohn.

➤ **Les contrats de partenariat et collaboratifs**

- NEOVACS / Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

NEOVACS a été créée en 1993 aux fins notamment de valoriser les travaux de recherche du laboratoire de physiologie cellulaire de l'UPMC.

Entre 1993 et 2003, NEOVACS et l'UPMC ont conclu une série de contrats encadrant les conditions de leur collaboration scientifique.

NEOVACS et l'UPMC ont décidé le 27 octobre 2006 de conclure un nouvel accord annulant et remplaçant l'ensemble des accords précédemment signés et dont l'objet est de fixer les obligations de NEOVACS quant à la rémunération proportionnelle dont pourra bénéficier l'UPMC en cas de revenus générés par l'exploitation par NEOVACS de savoir faire et/ou de brevets issus de sa collaboration scientifique avec l'UPMC.

- NEOVACS / OSEO Innovation / BMD-Biomedical Diagnostics

NEOVACS a mis en place le projet « TRACKER », un programme de recherche visant à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde en développant un kit diagnostic des médicaments anti-TNF $\alpha$ , un vaccin thérapeutique et un kit diagnostic de suivi du vaccin.

Dans le cadre de ce projet, NEOVACS en tant que chef de file, collabore avec la société BMD-Biomedical Diagnostics.



Les deux partenaires et OSEO Innovation ont conclu un contrat aux termes duquel cette dernière accorde une aide financière de 7.965.547 euros. Le projet a débuté le 31 décembre 2008 pour une durée de 51 mois plus un délai complémentaire de 12 mois.

**23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS  
D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS**

Néant.

## 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société ainsi que sur le site Internet de la Société ([www.neovacs.fr](http://www.neovacs.fr)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

Pendant la durée de validité du présent document de référence, les documents suivants, ou une copie de ces documents, peuvent être consultés :

- l'acte constitutif et les statuts de NEOVACS ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de NEOVACS, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de référence ;
- les informations financières historiques de NEOVACS pour l'exercice précédant la publication du présent document de référence.

L'ensemble de ces documents juridiques et financiers relatifs à la Société et devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation applicable en vigueur peuvent être consultés au siège social de la Société, 3/5 impasse Reille - 75014 Paris.

## **25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

A la date d'enregistrement sur le présent document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.