



Société anonyme au capital de 1.990.030,20 euros

Siège social : 22, rue de la Paix, 75002 Paris

RCS Paris 497 587 089

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 6 décembre 2021 auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »), en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n° 2017/1129 (le « **Règlement** »), sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au Règlement (UE) n° 2017/1129.

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site de l'AMF (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.advicenne.com)

TABLE DES MATIERES

1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	10
1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel.....	10
1.2 Déclaration des personnes responsables	10
1.3 Déclarations ou rapport d'experts.....	10
1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers	10
1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	10
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	11
2.1 Identité des contrôleurs légaux	11
2.2 Changement éventuel.....	11
3. FACTEURS DE RISQUES.....	12
3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire sur lequel intervient le groupe et à la mise en œuvre de sa stratégie.....	14
3.1.1 Le groupe ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.	14
3.1.2 Il est possible que le groupe n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et qu'une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») soit conditionnée.....	15
3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....	16
3.2 Risques liés à l'activité de la Société.....	17
3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits	17
3.2.2 Le groupe pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques	18
3.2.3 Les produits du groupe pourraient ne pas être acceptés par le marché	19
3.2.4 Le groupe pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.	19
3.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par le groupe	20
3.2.6 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	21
3.2.7 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle du groupe est incertaine et peut être violée par des tiers.	21
3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance du groupe	24
3.3.1 Le groupe dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés	24
3.3.2 Le groupe est dépendant de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.	25

3.3.3	Le groupe pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont il aura besoin pour son développement.	26
3.3.4	Le groupe pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	26
3.3.5	le groupe dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'il sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'il développe	27
3.3.6	Le groupe dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques ..	27
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits du groupe qu'il pourrait ne pas être en mesure d'enrichir	28
3.4	Risques financiers	29
3.4.1	Risque de liquidité	29
3.4.2	Risques liés aux pertes historiques et futures	30
3.4.3	Risque de dilution	31
3.4.4	Risques liés au crédit d'impôt recherche.....	31
3.4.5	Risques Liés à la crise de la COVID-19	31
3.5	Assurances et couverture de risques	32
3.6	Faits marquants et litiges	33
4.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	34
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société.....	34
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société	34
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	34
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités	34
5.	APERCU DES ACTIVITES.....	35
5.1	Principales activités	35
5.1.1	Développement des produits thérapeutiques.....	35
5.1.2	Sibnaya (ADV7103)	38
5.1.3	Commercialisation des médicaments dont Sibnaya.....	58
5.2	Principaux marchés.....	60
5.2.1	Les médicaments pédiatriques.....	60
5.2.2	Les médicaments orphelins.....	64
5.2.3	La néphrologie	65
5.2.4	La neurologie	69
5.2.5	Priorité en matière d'aires thérapeutiques.....	77
5.3	Événements importants dans le développement des activités du Groupe.....	77
5.4	Stratégie et objectifs	80
5.5	Dépendance du Groupe.....	80
5.5.1	Brevets et demandes de brevets.....	80
5.6	Indicateurs du positionnement concurrentiel.....	83
5.7	Investissements	84
5.7.1	Investissements réalisés sur le premier semestre 2021 et aux cours des deux derniers exercices.....	84
5.7.2	Investissements en cours et futurs	86
5.7.3	Questions environnementales	86
6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	87
6.1	Description sommaire du Groupe	87
6.2	Liste des filiales importantes de la Société.....	87

7.	Examen de la situation financière et du résultat.....	88
7.1	Situation financière.....	88
7.1.1	Evolution et activités de la Société.....	88
7.1.2	Les indicateurs clés de performance.....	89
7.1.3	Evolution future probable des activités de la Société.....	90
7.2	Résultats d'exploitation.....	90
7.2.1	Facteurs importants influant sensiblement le résultat d'exploitation de la Société.....	90
7.2.2	Formation du résultat net.....	91
8.	Tresorerie et capitaux.....	94
8.1	Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement.....	94
8.1.1	Financement par le capital.....	94
8.1.2	Financement par avances remboursables et subventions.....	95
8.1.3	Financement par le crédit d'impôt recherche.....	96
8.1.4	Financement par emprunt.....	96
8.1.5	Engagement hors bilan au 31 décembre 2020.....	97
8.2	Flux de trésorerie.....	98
8.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	98
8.2.2	Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement.....	99
8.2.3	Flux de trésorerie liés aux opérations de financement.....	100
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société.....	101
8.4	Restriction à l'utilisation des capitaux.....	102
8.5	Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	102
9.	Environnement réglementaire.....	103
9.1	Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques.....	103
9.1.1	Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne.....	104
9.1.2	Cadre réglementaire aux Etats-Unis.....	105
9.2	Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments.....	107
9.2.1	France et Europe.....	108
9.2.2	Contexte aux Etats-Unis.....	110
10.	informations sur les tendances.....	112
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice.....	112
10.2	Evénements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société.....	112
11.	Prévisions ou estimations du bénéfice.....	113
12.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale.....	114
12.1	Dirigeants et administrateurs.....	114
12.1.1	Direction et Conseil d'administration.....	114
12.1.2	Autres mandats sociaux.....	121
12.1.3	Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration.....	121
12.1.4	Biographies sommaires des membres de la direction et du Conseil d'Administration.....	122
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	127

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES	128
13.1 Rémunérations versées et avantages en nature	128
13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	144
14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 145	
14.1 Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice.....	145
14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société.....	145
14.3 Informations sur les comités spécialisés	146
14.3.1 Comité d'audit.....	146
14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations	148
14.4 Gouvernement d'entreprise	151
14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	153
15. SALARIES	154
15.1 Ressources humaines	154
15.1.1 Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel	154
15.1.2 Nombre et répartition des effectifs	154
Réparation par statut	154
15.1.3 Représentation du personnel	155
15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux	155
15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	156
16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	157
16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société	157
16.2 Existence de droits de vote différents.....	157
16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société.....	158
16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle.....	158
17. Transactions avec des parties liées.....	159
17.1 Détail des transactions avec les parties liées	159
17.2 Rapports du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées	159
18. INFORMATIONS FINANCIERES concernant l'actif et le passif, la situation financière et les resultats de l'émetteur	162
18.1 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2018, 2019 et consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2020.....	162
18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global	162
18.1.2 Etat de la situation financière : actif.....	163
18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	163
18.1.4 Etat des flux de trésorerie.....	164
18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres	165
18.1.6 Notes annexes.....	166

18.2	Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 30 juin 2019 et des comptes consolidés selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2020 et le 30 juin 2021	198
18.2.1	Compte de résultat et Etat du résultat global	198
18.2.2	Etat de la situation financière : actif.....	199
18.2.3	Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	199
18.2.4	Etat des flux de trésorerie.....	200
18.2.5	Tableau de variation des capitaux propres	200
18.2.6	Notes annexes.....	201
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	223
18.3.1	Audit indépendant : Rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2020.....	223
18.3.2	Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2021	229
18.3.3	Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux	231
18.3.4	Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers	231
18.4	Politique en matière de dividendes	231
18.4.1	Description de la politique en matière de dividendes	231
18.4.2	Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2018, 2019 et 2020.....	231
18.4.3	Procédures judiciaires et d'arbitrage	231
18.5	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	231
19.	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.....	232
19.1	Capital social	232
19.1.1	Montant du capital social.....	232
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital.....	232
19.1.3	Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière	232
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription.....	234
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	239
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	247
19.1.7	Historique du capital social.....	247
19.2	Acte constitutif et statuts	252
19.2.1	Objet social (article 3 des statuts)	252
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions.....	252
19.2.3	Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.....	252
20.	CONTRATS IMPORTANTS	253
20.1	Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209	255
20.2	Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait	256
20.2.1	Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG.....	256
20.2.2	Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016	258

20.3	Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service	259
20.3.1	Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services.....	259
20.3.2	Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm.....	260
20.3.3	Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg.....	260
20.4	Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société.....	261
20.4.1	Caractéristiques financières du Prêt	261
20.4.2	Engagements pris au titre du Prêt.....	261
20.4.3	Remboursement anticipé du Prêt.....	262
20.4.4	Rémunération complémentaire	262
20.5	Prêt Garanti par l'Etat entre BPI France et la Société et BNP Paribas et la Société.....	263
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES	264
22.	GLOSSAIRE.....	265
23.	ANNEXES	267
23.1	Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020	267
23.2	Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020.....	295

Note

Dans le présent document d'enregistrement universel, et sauf indication contraire :

- le terme « **Document d'Enregistrement Universel** » désigne le présent document d'enregistrement universel ;
- le terme « **Document d'Enregistrement Universel 2019** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 décembre 2020 sous le numéro D.20-1017 ;
- le terme « **Document d'Enregistrement Universel 2018** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 19 décembre 2019 sous le numéro D.19-1036 ;
- le terme « **Document de référence 2017** » désigne le document de référence enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers le 3 décembre 2018 sous le numéro R.18-073 ;
- le terme « **Document de base** » désigne le document de base enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers le 31 octobre 2017 sous le numéro I.17-071 ;
- les termes la « **Société** » ou « **Advicenne** » désignent la société Advicenne, société anonyme dont le siège social est situé 22, rue de la Paix, 75002 Paris immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 497 587 089 ;
- le terme le « **Groupe** » désigne le groupe de sociétés constitué par la Société et sa filiale, Advicenne Inc., dont le principal établissement est situé 874 Walker Road, Suite C, City of Dover, County of Kent, 19904 Etats-Unis d'Amérique, immatriculée dans l'Etat du Delaware.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le Document d'Enregistrement Universel ainsi qu'un index des abréviations utilisées figurent au chapitre 22.

En application de l'article 19 du règlement (EU) n° 2017/1129 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le Document d'Enregistrement Universel :

- les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel 2018 ;
- les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel 2019.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'Enregistrement Universel contient, notamment au chapitre 5 « *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 Document d'Enregistrement Universel 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 différentes sections du Document d'Enregistrement Universel et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel il évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le Document d'Enregistrement Universel sont données uniquement à la date du Document d'Enregistrement Universel. 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 pourraient 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 3 « *Facteurs de risques* » du Document d'Enregistrement Universel 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 du Document d'Enregistrement Universel, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE

1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel

Monsieur Didier Laurens, Directeur Général.

1.2 Déclaration des personnes responsables

J'atteste que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement Universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

Fait à Paris
le 6 décembre 2021

Didier Laurens
Directeur Général

A blue ink signature of Didier Laurens, consisting of a stylized 'D' followed by 'L' and 'A', with a horizontal line underneath.

1.3 Déclarations ou rapport d'experts

Néant.

1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers

Néant.

1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente

Le Document d'Enregistrement Universel a été approuvé par l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF n'approuve ce Document d'Enregistrement Universel qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du Document d'Enregistrement Universel.

Le Document d'Enregistrement Universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux titres financiers et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au Document d'Enregistrement Universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au Règlement.

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Identité des contrôleurs légaux

Commissaires aux compte titulaires

KPMG SA

représenté par Stéphane Devin, associé

51, Rue Saint Cyr, 69338 LYON cedex

Date de début du premier mandat : 24 mai 2019

Date d'expiration du mandat en cours : Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

IMPLID Audit (anciennement SEGECO Audit)

représenté par Alain Descoins, associé

79, cours Vitton, 69006 LYON

Date de début du premier mandat : 24 mai 2019

Date d'expiration du mandat en cours : Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

La Société n'a pas nommé de commissaire aux comptes suppléant, la nomination d'un tel commissaire n'étant pas requise dès lors que le commissaire aux comptes titulaire n'est pas une personne physique ou morale unipersonnelle.

2.2 Changement éventuel

Néant.

3. FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce ses activités dans un environnement évolutif comportant des risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document d'Enregistrement Universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société.

La Société attire toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus n°2017/1129, seuls les risques les plus significatifs sont cités. La liste des risques présentés dans cette Section n'est donc pas exhaustive, d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du Document d'Enregistrement Universel, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, pouvant exister ou étant susceptibles de survenir.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'activité et le développement de la Société, ainsi que sa situation financière, la Société a établi une cartographie des risques, régulièrement revue et analysée par la direction de la Société. Les risques présentés sont en cohérence avec les risques présents dans la cartographie des risques.

Le tableau ci-dessous représente les principaux facteurs de risque identifiés par la Société, et organisés en quatre catégories : risques liés à l'environnement réglementaire, risques liés à l'activité, risques liés à l'organisation et risques financiers. Les risques dans chaque catégorie sont classés selon leur incidence négative sur la Société et de la probabilité de leur survenance.

Référence	Facteur de Risque	Probabilité	Risque
3.1.	Risques liés à l'environnement réglementaire dans lequel intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie		
3.1.1	La Société ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.	Elevé	Elevé
3.1.2	Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et que l'autorisation de mise sur le marché soit conditionnée.	Faible	Elevé
3.1.3	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.	Elevé	Modéré
3.2.	Risques liés à l'activité de la Société		

3.2.1	Risques liés au développement clinique des produits	Modéré	Modéré
3.2.2	La Société pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.	Faible	Elevé
3.2.3	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.	Modéré	Elevé
3.2.4	La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.	Elevé	Modéré
3.2.5	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société.	Faible	Faible
3.2.6	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits.	Faible	Elevé
3.2.7	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine, et peut être violée par des tiers.	Faible	Modéré
3.3.	Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société		
3.3.1	La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés.	Modéré	Modéré
3.3.2	La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.	Modéré	Modéré
3.3.3	La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux	Faible	Faible

	employés dont elle aura besoin pour son développement.		
3.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	Modéré	Modéré
3.3.5	La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'elle sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe.	Modéré	Modéré
3.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques	Elevé	Modéré
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir.	Elevé	Faible
3.4.	Risques financiers		
3.4.1	Risque de liquidité.	Elevé	Elevé
3.4.2	Risque de dilution.	Elevé	Elevé
3.4.3	Risques liés aux pertes historiques et futures.	Elevé	Modéré
3.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche.	Faible	Modéré
3.4.5	Risques liés à la crise de la COVID-19.	Modéré	Faible

3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire sur lequel intervient le groupe et à la mise en œuvre de sa stratégie

3.1.1 Le groupe ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Le prix accepté pour

le remboursement des produits du groupe fera ainsi l'objet de négociations avec les autorités compétentes, pays par pays, au vu des résultats cliniques obtenus pour chacun des produits concernés.

Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses publiques, singulièrement dans le domaine de la santé, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant, en Europe par exemple.

Le groupe ne peut donc garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir voir de maintenir pour tous les pays dans lesquels elle souhaite commercialiser ses produits des niveaux de prix et de remboursement commercialement viables incitant les professionnels de santé à les prescrire.

La capacité du groupe à fixer pour chaque médicament qu'elle développe des prix commercialement viables, lui permettant de générer des profits, dépend également de nombreux autres facteurs, dont le coût de revient du médicament, ses caractéristiques par rapport à celles des produits concurrents, les prix des produits concurrents, l'existence de produits génériques et le type de maladie traitée par le médicament.

Si les conditions de marché, de remboursement, de concurrence ou tout autre événement survenu pendant les phases de développement puis de commercialisation venaient remettre en cause l'intérêt commercial des produits en question, le groupe pourrait décider d'abandonner la commercialisation de certains produits dans tout ou partie des territoires visés.

- 3.1.2 Il est possible que le groupe n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et qu'une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») soit conditionnée.

En Europe, aux Etats-Unis, au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, la mise sur le marché d'un médicament tel que ceux développés par le groupe doit être autorisée par une autorité de régulation.

Un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament. Le groupe veille donc à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances d'obtenir, directement, ou par l'intermédiaire de ses partenaires commerciaux, une AMM pour les produits qu'elle développe.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le groupe a obtenu une AMM en Europe pour Levidcen®, Ozalin, un médicament en neurologie commercialisé par la société Primex Pharmaceuticals, et Sibnaya (ADV7103) dans le domaine de la néphrologie. Le groupe poursuit le développement de Sibnaya (ADV7103) en vue d'obtenir une AMM en Amérique du Nord ainsi que dans de nouvelles indications. La Société a également obtenu l'autorisation de la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), l'agence britannique du médicament et des produits de santé, de commercialiser Sibnaya™ au Royaume-Uni, pour le traitement de l'ATRd. Et la Food and Drug Administration (FDA) américaine a accepté le protocole modifié de l'essai pivot de phase III, mené par la Société aux États-Unis, sur Sibnaya™ pour le traitement de l'ATRd.

L'obtention d'une AMM pour chacun des produits thérapeutiques développés par le groupe suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, de son dosage, de sa qualité, de son efficacité ou encore de son innocuité. Les autorités réglementaires pourraient par ailleurs imposer certaines modifications dans la présentation et la fabrication du produit

(stabilité, stockage, conditionnement). Le processus d'obtention d'une AMM implique des investissements et délais conséquents alors que son résultat est incertain.

Une AMM peut notamment être refusée ou retardée si :

- les résultats des essais cliniques, bien que positifs, ne répondent pas aux critères réglementaires applicables ;
- le groupe ne peut pas faire valoir auprès de l'autorité compétente sur un territoire les résultats d'essais cliniques conduits dans un autre pays ou sur d'autres candidat-médicaments ;
- le groupe est contraint d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ;
- les concurrents du groupe annoncent les résultats d'essais cliniques ayant pour conséquence la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Par ailleurs, la fabrication de produits pharmaceutiques, que ce soit à des fins d'essais cliniques ou dans la phase de commercialisation, doit respecter les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication ou « *Good Manufacturing Practices* » (« **GMP** »). La mise en œuvre de ces règles complexes, qui nécessite d'engager des ressources financières et humaines importantes, doit être validée par les autorités compétentes et les organismes de certification. Le groupe ne peut garantir que lui-même, ses partenaires et/ou sous-traitants obtiendront ou parviendront à maintenir ce certificat, ni que certaines contraintes supplémentaires liées à ce certificat ne leur seront pas imposées à l'avenir.

A défaut d'obtention d'AMM ou de certificat GMP, les produits concernés ne pourraient être fabriqués ou commercialisés par la Société, ses partenaires et/ou ses sous-traitants. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir une AMM ou un certificat GMP sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. De plus, un refus d'AMM sur l'un des territoires clefs pour le groupe pourrait exercer une influence négative sur l'autorité compétente dans un autre territoire clef. Enfin, bien que régulièrement obtenu(e), une AMM ou un certificat GMP pourrait être suspendu(e), notamment en cas de non-respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet indésirable.

Si le groupe réussissait à obtenir une autorisation réglementaire pour un candidat-médicament, cette autorisation pourrait être soumise à des conditions qui limiteraient la commercialisation du médicament ou le désavantageraient par rapport à des thérapies alternatives concurrentes.

A titre d'exemple, une autorisation réglementaire pourrait limiter les indications pour lesquelles le groupe est autorisé à commercialiser le médicament, ou la population de patients à qui ce médicament peut être administré. Cette autorisation pourrait également imposer au groupe d'ajouter un avertissement sur l'étiquette et l'emballage de son médicament, soumettant ainsi le médicament à une réglementation plus restrictive en matière de publicité.

Par conséquent, le groupe continuera à consacrer des ressources à des enjeux de conformité à la réglementation.

3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

Le groupe évolue dans un secteur d'activité particulièrement réglementé. L'industrie pharmaceutique est confrontée à l'évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue des autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'« **ANSM** ») en France, l'EMA au sein de l'Union européenne ou la FDA aux

Etats-Unis d'Amérique. Corrélativement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et à l'efficacité des médicaments.

En particulier, les autorités de santé, et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Parallèlement, alors qu'il devient de plus en plus difficile de mettre sur le marché des produits innovants pour les raisons susvisées, les autorités gouvernementales cherchent à faciliter l'entrée de médicaments génériques sur le marché des produits déjà commercialisés, par le biais de nouvelles réglementations visant à modifier le droit des brevets et les règles d'exclusivité des données sur les principaux marchés.

Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et du groupe pourraient s'en trouver réduites.

De plus, les bonnes pratiques cliniques imposent de suivre les recommandations d'un comité éthique et, dans certains cas en fonction du protocole d'étude de chaque candidat-médicament, un comité de suivi des données et de la sécurité. Les recommandations de ces comités pourraient conduire à des arrêts prématurés ou retarder le développement des produits de la Société. Pour chaque étude, le groupe se conforme aux recommandations et aux bonnes pratiques cliniques.

Les professionnels de santé, notamment les médecins, joueront un rôle essentiel dans la recommandation et la prescription des produits du groupe ayant obtenu une autorisation de commercialisation. Compte tenu de ses opérations avec ces professionnels et les organismes payeurs, ainsi que de ses diverses activités commerciales, le groupe sera soumis en particulier à la réglementation applicable en matière de fraude et d'abus.

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 du groupe.

3.2 Risques liés à l'activité de la Société

3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

Le groupe s'est engagée dans des essais cliniques, avec pour objectif fondamental de développer et de commercialiser des traitements médicamenteux destinés à combattre des pathologies rénales. La réussite future de la Société repose notamment sur le succès des essais cliniques de son médicament, Sibnaya (ADV7103) en cours en Amérique du Nord, puis sur l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ce produit.

Afin de réaliser certains de ses essais cliniques, le groupe a conclu des partenariats (notamment avec des CRO ou des fournisseurs de matériels) et est en conséquence exposée aux risques associés à une dépendance à de tels partenariats et tierces parties (voir en ce sens la section 3.3.6 du Document d'Enregistrement Universel).

Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et coûteux à l'issue incertaine, se déroulant en plusieurs phases dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le candidat-médicament pour une ou plusieurs indications données ainsi que sa tolérance et sa sécurité. Si les résultats obtenus lors de l'une des différentes phases précliniques et cliniques pour une indication donnée n'étaient pas satisfaisants, cela pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit thérapeutique concerné, sans garantir l'utilité des dépenses supplémentaires ainsi engagées, voire entraîner l'arrêt du développement du candidat-médicament concerné, entraînant pour le groupe la perte de l'investissement financier et des efforts humains correspondant.

Le groupe ne peut garantir que les résultats des études cliniques ayant conduit à l'AMM de Sibnaya en Europe soient confirmés lors des essais en cours aux Etats-Unis. En effet, les essais cliniques peuvent, à la demande de chaque autorité réglementaire, être réalisés différemment et peuvent être difficiles à mettre en place (détermination du profil adéquat, recrutement et fidélisation à chaque stade des essais des patients les plus pertinents dans un calendrier compatible avec les moyens financiers de la Société). De façon similaire, tout changement apporté au protocole d'un essai donné (que cela concerne le type et la taille de la population cible ou un changement de dosage) peut modifier substantiellement les résultats de cet essai.

A chaque phase de développement clinique, le groupe doit par ailleurs demander l'autorisation des autorités compétentes des différents pays concernés selon son plan de développement pour effectuer les essais cliniques, puis présente les résultats de ses études cliniques aux mêmes autorités. Les autorités peuvent refuser les autorisations nécessaires aux essais cliniques, avoir des exigences complémentaires, relatives par exemple aux protocoles d'étude, aux caractéristiques des patients, aux durées de traitement ou au suivi post traitement et, le cas échéant, exiger des études supplémentaires. De même, ces autorités peuvent avoir une interprétation des résultats des essais cliniques différente de celle du groupe ou considérer ces résultats non significatifs, notamment d'un point de la sécurité ou l'efficacité du candidat-médicament. Elles peuvent également refuser que le groupe s'appuie sur des résultats obtenus dans d'autres essais cliniques, sur d'autres candidat-médicaments ayant le même profil, ou dans d'autres pays pour accélérer son programme d'essais. Tout refus ou décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement des produits concernés.

Enfin, l'apparition d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard dans le développement des candidat-médicaments du groupe, voire son interruption. De plus, si, après l'obtention d'une AMM par le groupe ou ses partenaires, les produits concernés entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de les commercialiser voir de les céder ou de concéder une licence à des partenaires en vue de leur commercialisation.

3.2.2 Le groupe pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.

Le propre des maladies dites orphelines est d'avoir une prévalence faible. Dès lors, les études cliniques sont nécessairement conduites sur un nombre limité de patients. En conséquence, des problèmes de tolérance, de toxicité, d'efficacité ou des effets secondaires nocifs peuvent apparaître après la commercialisation, le médicament étant alors utilisé par un plus grand nombre de personnes que lors des essais. Dans certains cas, les autorités compétentes peuvent d'ailleurs assortir leur autorisation de commercialisation de l'obligation d'effectuer des études de surveillance post-commercialisation, l'autorisation devenant alors "conditionnelle". Au cas où de tels problèmes se présenteraient, le groupe pourrait être amené à retirer un produit de la vente, volontairement ou à la demande des autorités compétentes, temporairement ou définitivement. Les autorités réglementaires pourraient également imposer au groupe un certain nombre d'exigences supplémentaires, tels que l'ajout d'avertissements

spécifiques sur l'étiquette ou l'emballage du produit ou la création d'un manuel présentant les risques des effets secondaires du produit lors de son administration. Le groupe pourrait enfin voir sa responsabilité engagée ou encore sa réputation endommagée.

3.2.3 Les produits du groupe pourraient ne pas être acceptés par le marché.

Malgré l'AMM obtenue pour certains de ses produits, le groupe ne peut garantir que ceux-ci obtiendront l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soin et des tiers payants. L'acceptation par le marché dépendra ainsi de plusieurs facteurs et notamment :

- les prestataires de santé pourraient ne pas reconnaître les bénéfices thérapeutiques des produits du groupe;
- les patients eux-mêmes pourraient ne pas reconnaître ces bénéfices thérapeutiques ou préférer d'éventuels produits concurrents ;
- des problèmes de tolérance, de toxicité, d'efficacité ou des effets secondaires nocifs pourraient apparaître après la commercialisation ;
- le groupe pourrait ne pas être en mesure de mettre en œuvre une stratégie de publication scientifique efficace ;
- les concurrents du groupe pourraient développer un ou plusieurs produits pour la même indication ; et
- le coût du traitement et le niveau de remboursement des produits développés par le groupe pourrait également limiter leur acceptation par le marché.

Même si le groupe estime que les médicaments ayant obtenu une AMM sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité du groupe à générer des profits.

De même, le groupe ne peut garantir que les hypothèses retenues et développées plus amplement dans le chapitre 5 du Document d'Enregistrement Universel pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise se confirmeront. En cas de non-réalisation de tout ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver modifiée.

3.2.4 Le groupe pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.

Certaines autorités de régulation, notamment américaines ou européennes, peuvent octroyer le statut de « médicament orphelin » aux médicaments s'adressant à un nombre très restreint de patients. Ce statut peut ainsi être accordé :

- aux Etats-Unis d'Amérique, par la *Food and Drug Administration* (« **FDA** ») à tout médicament susceptible d'être utilisé par une population de patients inférieure à 200.000 personnes ou supérieure à 200.000 s'il n'existe pas d'attentes raisonnables sur le fait que le coût de production du médicament sera couvert par les ventes de celui-ci ; et
- au sein de l'Union Européenne, par le Comité des Médicaments Orphelins de la *European Medicines Agency* (« **EMA** ») aux médicaments destinés (i) au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10.000 dans l'Union Européenne au moment où la demande est introduite, ou (ii) au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans l'Union Européenne, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, dont il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation,

la commercialisation dans l'Union Européenne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.

La désignation de médicament orphelin permet de bénéficier d'une période de commercialisation exclusive. L'objectif de cet avantage est de compenser la faible taille du marché concerné, compte-tenu du faible nombre de patients atteints. Il se pourrait néanmoins que le produit soit prescrit pour des indications autres que celle initialement visée ou, le cas échéant, d'autres maladies orphelines pour lesquelles il aurait reçu le statut de médicament orphelin. Au cas où ces ventes « hors prescription » seraient significatives, les autorités compétentes pourraient retirer au produit son statut de médicament orphelin, considérant qu'il n'y a plus lieu de compenser le groupe pour la faible taille du marché initial. Le groupe perdrait alors le bénéfice de la période de commercialisation exclusive.

Par ailleurs, dans le cas où l'un des produits le groupe obtiendrait le statut de médicament orphelin, l'exclusivité qui en résulte pourrait ne pas protéger de manière effective le produit concerné contre des produits concurrents. En effet, cette protection, limitée au principe actif sous-jacent, est effective aussi longtemps qu'un médicament concurrent incluant le ou les mêmes principes actifs que celui ou ceux utilisé(s) par le groupe ne présente pas une plus grande efficacité. De plus, le statut orphelin pourrait ne pas couvrir des médicaments incluant un autre principe actif visant la même indication.

Si le groupe n'était pas en mesure d'obtenir ou de maintenir le statut de « médicament orphelin » pour les candidat-médicaments qu'elle développe, il en résulterait une possible perte de la valeur économique du candidat-médicament concerné ce qui pourrait remettre en cause sa rentabilité. Un tel événement aurait un effet défavorable significatif sur les activités du groupe, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

A titre d'illustration, le groupe avait reçu la désignation de médicament orphelin pour Sibnaya dans l'indication Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) mais n'a pu la maintenir. Le produit bénéficie toujours de ce statut dans une autre indication.

Le groupe a demandé à bénéficier du statut de médicament orphelin pour certains de ses candidat-médicaments aux Etats-Unis (voir la section 5.1.2 du Document d'Enregistrement Universel).

3.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par le groupe

Malgré l'absence actuelle de concurrents significatifs identifiés, notamment en Europe, le potentiel de développement et croissance positive du marché visé par le groupe rend possible l'arrivée de nouveaux concurrents sur ce marché. Ainsi, certaines structures disposant de moyens beaucoup plus importants que ceux du groupe pourraient décider de développer des produits concurrents en y consacrant des ressources et une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importantes que celles du groupe.

Le groupe considère que son médicament, Sibnaya (ADV7103) constitue une solution thérapeutique pionnière/innovante dans le traitement de certaines maladies orphelines néphrologiques. Néanmoins, malgré ce positionnement original, le groupe ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas, concomitamment ou ultérieurement, des solutions thérapeutiques alternatives rendant moins attractives ou obsolètes celles actuellement développées par le groupe ou qui leur seront préférées par les centres médicaux, les médecins ou les patients.

De plus, compte tenu de l'environnement particulièrement compétitif de l'industrie pharmaceutique, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients. Afin de limiter ce risque dans la mesure

du possible, les partenaires et employés jugés clés par le groupe sont soumis à un engagement de confidentialité et/ou à une clause de non-concurrence.

3.2.6 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

Le groupe pourrait être exposé à des risques de responsabilité lors du développement clinique de ses produits (en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais de produits thérapeutiques chez l'Homme et chez l'animal). Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et en raison notamment d'un dommage inattendu qui pourrait résulter de la qualité de ces produits.

Par ailleurs, le groupe n'exploite aucune unité de fabrication mais dispose d'un réseau de sous-traitants sélectionnés et qualifiés pour la fabrication et l'assemblage de ses candidat-médicaments. La Société dépend ainsi de ses sous-traitants et fournisseurs en matière de qualité. Bien que le groupe fasse ses meilleurs efforts pour s'assurer que le contrôle de la qualité de ses produits fabriqués par ses sous-traitants est effectué rigoureusement, notamment en menant régulièrement des audits qualité afin de s'assurer du respect par ces sous-traitants des bonnes pratiques de fabrication et de distribution (BPF et BPD), elle ne peut garantir le même niveau de supervision et de contrôle sur ces opérations sous-traitées que si elles étaient internalisées.

Des défauts de fabrication nuisant à la fiabilité des produits du groupe pourraient ainsi faire subir des dommages à ses clients. De tels dommages pourraient entraîner la résiliation des contrats de distribution et de tout accord de partenariat conclu par le groupe. Outre les difficultés liées au fait de retrouver de nouveaux partenaires, la responsabilité contractuelle du groupe pourrait être engagée. Parallèlement, des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires (individuelles ou sous la forme d'actions de groupe, notamment en France et aux Etats-Unis) pourraient être déposées ou engagées contre le groupe par ses distributeurs, tout tiers utilisant ou commercialisant ses produits ou toute autre personne ayant subi un préjudice. La défense du groupe lors de ces actions pourrait prendre du temps et se révéler coûteuse. De telles actions pourraient enfin nuire à la réputation du groupe, entraînant une perte de clientèle.

Bien que le groupe n'ait fait l'objet d'aucune action en responsabilité ou autre plainte liée à la mise en œuvre de sa technologie ou à l'utilisation de ses produits à ce jour, il ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle (voir la section 3.5 « Assurances et couverture des risques » du Document d'Enregistrement Universel) ou celle de ses partenaires soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle ou contre ses partenaires, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue.

Si la responsabilité du groupe ou celle de ses partenaires et sous-traitants, était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou si le groupe n'était pas en mesure de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits du groupe et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

3.2.7 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle du groupe est incertaine et peut être violée par des tiers.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel le groupe opère, le droit des brevets varie selon les pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup d'incertitudes dans ce domaine. Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) ou ceux qu'elle est autorisée à exploiter dans le cadre de ses activités. Si un ou plusieurs brevets ou marques couvrant une technologie, un procédé de fabrication ou un produit devaient être

invalidés ou jugés inapplicables ou si le savoir-faire donné en licence au groupe venait à être divulgué, le développement et la commercialisation de la technologie ou du produit concerné pourraient être directement affectés ou interrompus.

Le projet économique du groupe repose notamment sur un portefeuille de brevets protégeant la formulation et les applications d'ADV7103. A la date du Document d'Enregistrement Universel, tous les brevets ont été délivrés. Cependant, il n'y a aucune certitude que ceux-ci ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers qui couvriraient des compositions, procédés ou produits similaires. L'absence d'une protection suffisamment étendue, l'invalidation ou le contournement de ses brevets pourraient avoir des effets négatifs significatifs sur le groupe.

En outre, le succès du groupe dépendra notamment de sa capacité à développer de nouveaux produits ou technologies qui ne violent pas des brevets ou autres droits appartenant à des tiers. Malgré les recherches d'antériorités et la veille qu'il effectue, le groupe ne peut avoir la certitude d'être le premier à avoir déposé une demande de brevet. En effet, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres brevets ou demandes de brevets peuvent constituer une antériorité opposable mais ne pas être encore publiés ou, même s'ils sont publiés, peuvent ne pas être connus du groupe. Il convient notamment de rappeler que la publication des demandes de brevets a lieu 18 mois après le dépôt des demandes elles-mêmes. De même, à l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où il n'est pas couvert, le groupe pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné ou un accord négocié avec le titulaire du signe antérieur. Il n'existe donc aucune certitude que les demandes actuelles et futures de brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle du groupe donneront lieu à des délivrances/enregistrements et que ces droits seront donc efficacement protégés.

Le groupe entend poursuivre sa politique de protection par brevet en effectuant de nouveaux dépôts aux moments quelle jugera opportuns. En particulier, le groupe entend poursuivre sa politique de protection de nouvelles formulations.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- le groupe ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'il rencontre des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle futurs ;
- les droits de propriété intellectuelle du groupe soient contestés et considérés comme non valables ou que le groupe ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit ni la validité ni l'opposabilité, des tiers pouvant mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle du groupe, protéger ses secrets commerciaux, son savoir-faire ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, influencer négativement sur le résultat et la situation financière du groupe et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents du groupe pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits du groupe sur des brevets délivrés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence ;
- il existe des droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre du groupe;

- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger le groupe contre les risques liés à la contrefaçon ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine pharmaceutique par les trois grands offices de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il subsiste des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications des brevets, cette question relevant encore souvent du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement de la Société face à ses concurrents. En outre, certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de manière aussi efficace qu'en Europe ou aux Etats-Unis.
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets, du savoir-faire ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance du groupe avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions du groupe ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, le groupe peut être amené à fournir, sous différentes formes, des informations, données ou renseignements aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits.

Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par le groupe avec ces entités, celles-ci pourraient revendiquer la propriété de droits de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs employés. S'agissant de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder l'exclusivité d'exploitation au groupe selon des modalités jugées acceptables par celui-ci.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents du groupe disposent de ressources plus importantes et peuvent de ce fait être plus à même de mener de telles procédures. Une décision judiciaire défavorable pourrait affecter sérieusement la capacité du groupe à poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre le groupe à :

- cesser de vendre ou d'utiliser certains de ses produits ou technologies ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle de tiers à des conditions onéreuses ;
ou
- revoir la conception de certains de ses produits/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer long et coûteux, et pourrait affecter les efforts de commercialisation des produits concernés par le groupe et/ou ses partenaires.

Des concurrents du groupe pourraient ainsi contester avec succès la validité de ses brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée, aboutir à leur invalidité ou permettre leur contournement par des concurrents. En conséquence, les droits du groupe sur ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance du groupe

3.3.1 Le groupe dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés

Le groupe ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expertise requises pour la fabrication et le transport de ses produits en vue de tests cliniques sur une grande échelle ou en quantités industrielles en vue de leur commercialisation. Le groupe a donc recours aujourd'hui, pour la fabrication de ses lots cliniques, à des fabricants spécialisés (*Contract Manufacturing Organizations* ou « **CMOs** ») (voir en ce sens la section 20.3 du Document d'Enregistrement Universel). Ce recours a vocation à s'intensifier au fur et à mesure que le groupe commercialisera ses produits.

En raison de la concurrence forte entre sociétés pharmaceutiques et de la spécificité des fabricants de produits pharmaceutiques, le groupe ne peut pas garantir qu'il sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou même de préserver et renouveler ses relations existantes avec ces fabricants spécialisés à des conditions commercialement acceptables.

De plus, en fonction des caractéristiques du CMO sélectionné par le groupe, des difficultés opérationnelles pourraient survenir dans la fabrication et la livraison du produit, en raison notamment de l'éloignement du site de production par rapport au centre d'étude clinique, au site de stockage du groupe ou encore à un distributeur du groupe.

Par ailleurs, comme indiqué dans la précédente section, si le groupe était obligé de changer de fournisseurs clefs ou de sous-traitants, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la qualité de ses produits. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. Afin de démontrer l'absence d'impact du changement, le groupe pourrait en outre être amené à réaliser des essais complémentaires. En cas de refus par l'autorité de tutelle compétente d'approuver ledit changement, le groupe pourrait être contraint de chercher un autre fournisseur/sous-traitant ce qui pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de développement et de fabrication.

En outre, les sous-traitants du groupe sont tenus de respecter des normes strictes relatives à la fabrication des produits pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Fabrication ou *Good Manufacturing Practices*). La mise en œuvre de ces règles instaurées par les autorités de tutelles compétentes peut s'avérer complexe et coûteuse.

Toute défaillance de la part de ces sous-traitants, notamment en cas de non-respect des bonnes pratiques, d'approvisionnement hors des délais contractuels impartis ou de non-validation de tout ou partie d'un lot produit due en particulier à une qualité insuffisante, pourrait entraîner un retard dans la fabrication d'un lot de produits, entraîner des conséquences sur le calendrier de développement et/ou de commercialisation, voire entraîner la suspension de la fabrication d'un produit. La responsabilité du groupe pourrait également être engagée auprès de ses autorités de tutelle, de ses distributeurs ou de ses partenaires ou encore de ses clients. Des sanctions pourraient ainsi être imposées au groupe, que ce soit la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques, la suspension ou le retrait d'autorisations réglementaires (notamment AMM ou GMP), ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales.

La réalisation de l'un de ces risques qui pourrait avoir pour conséquence une hausse des coûts de fabrication, une dégradation des relations avec les clients et, dans certains cas, le rappel des produits, générant des dommages en termes d'image et des risques de mise en cause de la responsabilité de la Société si ces problèmes n'étaient découverts qu'à l'issue de la commercialisation. Les contrats conclus avec des sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur. De ce fait, le groupe ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches

cliniques ou à la fabrication des produits qu'il développe ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CMOs.

Le groupe estime qu'il pourrait se retrouver en situation de dépendance vis-à-vis d'Elaiapharm pour la production de son médicament principal, Sibnaya (ADV 7103).

Si à la connaissance de la Société, Elaiapharm répond à la date du Document d'Enregistrement Universel aux exigences réglementaires pour la fourniture des produits cliniques et commerciaux, ce sous-traitant pourrait se voir retirer ces autorisations par les autorités de santé dans le futur, ou pourrait décider de ne plus travailler pour des tiers. Dans ce cas, le groupe serait contraint de transférer sa production. Un tel transfert de production pourrait prendre du temps, nécessiterait un savoir-faire spécifique et pourrait s'avérer coûteux pour le groupe.

Ainsi, malgré les capacités de production d'Elaiapharm, le groupe envisage éventuellement de rechercher un deuxième site de production ou un deuxième CMO afin de limiter ces risques pour Sibnaya (ADV7103). Néanmoins, la mise en œuvre de cette solution alternative peut être délicate et coûteuse dans la mesure où des problèmes de transfert de procédés et de méthodes analytiques peuvent retarder la qualification d'un deuxième site ou d'un deuxième CMO.

- 3.3.2 Le groupe est dépendant de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.

Le groupe est dépendant de tiers pour son approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques nécessaires à la production de ses produits en vue de tests cliniques à grande échelle ou en quantités industrielles en vue de leur commercialisation.

Les matières premières utilisées dans Sibnaya (ADV7103) incluent des principes actifs et des excipients. Les excipients sont classiques, pour la très grande majorité d'entre eux, conformes à la pharmacopée européenne, et sont disponibles auprès de plusieurs sources après l'obtention d'une qualification nécessaire.

Sibnaya (ADV7103) est composé de deux principes actifs. Un seul fournisseur est actuellement qualifié pour chacun des principes actifs entrant dans la composition du produit. Ces principes actifs sont produits en quantités très importantes (plusieurs milliers de tonnes par an) par les fournisseurs actuels sélectionnés pour leur qualité et leur conformité vis-à-vis de la réglementation applicable. Le groupe pourrait prévoir dans les années à venir les qualifications nécessaires pour un fournisseur alternatif.

L'approvisionnement du groupe en l'une quelconque de ces matières premières et produits chimiques pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, le groupe pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matières premières et produits chimiques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer à développer, produire, puis commercialiser ses produits dans les délais souhaités et de manière compétitive. De plus, ces produits sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs du groupe pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable dans des délais raisonnables.

3.3.3 Le groupe pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont il aura besoin pour son développement.

Le succès du groupe dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique et technique clé. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes clés pourrait altérer la capacité du groupe à atteindre ses objectifs en matière de recherche, de développement et de commercialisation, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques, et nuire gravement à la capacité du groupe à déployer avec succès sa stratégie d'entreprise. Le groupe a souscrit des assurances « hommes clés » pour certains de ses dirigeants afin de limiter ce risque.

Par ailleurs, le groupe peut avoir besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants pour le développement de ses activités, notamment dans des domaines nécessitant une expertise dont il ne disposerait pas en interne. Le groupe est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir un personnel scientifique, technique et de gestion hautement qualifié. Dans la mesure où cette concurrence est très intense et compte tenu de la localisation de certains sites, le groupe pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir le personnel clé requis à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

3.3.4 Le groupe pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.

Dans le cadre de sa stratégie de développement, le groupe pourrait être amené à recruter du personnel afin de développer ses capacités opérationnelles en lien avec ses perspectives de développement et commerciales.

Pour ce faire, le groupe devra :

- former, gérer, motiver et conserver un nombre croissant d'employés ;
- anticiper des dépenses nouvelles liées à cette croissance et les besoins de financement correspondants ;
- prévoir de façon aussi précise que possible la demande de ses produits et les revenus qu'ils peuvent générer ;
- gérer les relations avec les partenaires industriels du groupe en charge de poursuivre le développement et la commercialisation de ses produits ;
- gérer la sous-traitance de la production des médicaments développés ; et
- développer ses systèmes d'information.

De plus, pour faire face à la demande de ses produits notamment en phase de commercialisation, le groupe pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

Si le groupe ne parvenait pas à gérer cette croissance ou s'il rencontrait des difficultés inattendues pendant son expansion, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

3.3.5 le groupe dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'il sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'il développe

Le groupe a choisi de conclure des partenariats et accords de licences avec des acteurs du marché pour commercialiser ses produits. Le développement du groupe et sa capacité à générer des revenus dépendront de sa capacité à signer des partenariats de distribution pour commercialiser ses produits à grande échelle et sur de nouveaux marchés, des conditions de ceux-ci et du respect de leurs engagements par les distributeurs.

Le succès de la commercialisation des candidat-médicaments sur les territoires qu'elle juge clés dépendra des ressources financières, de l'expertise et de la clientèle des distributeurs du groupe. Ce dernier ne peut garantir qu'il pourra conclure des contrats de distribution à des conditions satisfaisantes pour être en mesure de commercialiser ses produits dans l'ensemble des pays présentant un potentiel de ventes. Il ne peut non plus garantir que ces distributeurs disposeront des compétences nécessaires dans le traitement de maladies orphelines, ou encore qu'ils consacrent les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits.

Afin de limiter ce risque, le groupe envisage d'assurer la formation et le support de ses distributeurs ou autres partenaires pour les aider à mener, notamment, des actions commerciales de type congrès, séminaires ou formations. Ce point revêt d'autant plus d'importance qu'il peut s'agir de distributeurs qui ont d'autres produits à promouvoir et commercialiser.

Enfin, le 10 mars 2016, le groupe a conclu avec la société Primex Pharmaceutical AG (« **Primex** ») un contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire (voir la section 20.2.2 du Document d'Enregistrement Universel). Au titre de ce contrat le groupe a transféré à Primex le droit de commercialiser Ozalin (ADV6209) sous forme de solutions orales pour l'anesthésie et la sédation en contrepartie d'une redevance sur les ventes du produit.

La commercialisation d'Ozalin dépend notamment des efforts marketing et commerciaux déployés par Primex ainsi que de sa capacité à vendre le traitement développé par le groupe. Toute défaillance de la part de Primex entraînerait des conséquences défavorables pour le groupe, son développement et ses perspectives. De plus, Primex pourrait résilier unilatéralement le contrat de cession ce qui pourrait entraîner un retard dans la commercialisation d'Ozalin et amener le groupe à rechercher un nouveau partenaire pour la commercialisation d'Ozalin ou la contraindre à augmenter sa propre capacité de marketing et de vente. Le groupe ne peut garantir qu'elle serait alors en mesure de conclure un contrat avec un partenaire de même qualité ou à des conditions économiques équivalentes ou encore d'engager les ressources financières et humaines nécessaires afin de réorganiser ses forces de vente en conséquence.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, Levidcen®, Likozam® et Sibnaya (ADV7103), les produits disposant d'une AMM et commercialisés par le groupe sont distribués en direct

3.3.6 Le groupe dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques

Le groupe ne dispose pas en interne de toutes les compétences et ressources nécessaires pour lui permettre de conduire lui-même des essais précliniques et cliniques dans leur totalité. Par conséquent, le groupe est amené à confier tout ou partie de ses essais à des établissements spécialisés dans la réalisation et/ou la gestion des essais cliniques (*Contract Research Organizations* ou « **CROs** »).

Chaque CRO choisi est lié à un projet d'étude clinique, et le choix est fait au début de chaque étude.

Le groupe ne peut pas garantir qu'il sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou même de préserver et renouveler ses relations existantes avec ces entreprises spécialisées à des conditions commercialement acceptables, notamment en raison de la concurrence forte entre sociétés pharmaceutiques.

De plus, des difficultés opérationnelles pourraient survenir, en raison notamment de la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou de leur éloignement par rapport au site de recherche et développement ou production des produits du groupe.

De même, la réorganisation d'un CRO, son manque de professionnalisme, voire une cessation d'activité, pourrai(en)t affecter ses relations avec le groupe. Dans la mesure où le groupe se verrait obligé de changer de sous-traitants, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la bonne tenue de ses essais cliniques. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. En cas de refus par l'autorité de tutelle compétente d'approuver ledit changement, le groupe pourrait être contraint de chercher un autre CRO ce qui pourrait retarder le développement, de ses produits et accroître leurs coûts de développement.

Par ailleurs, les sous-traitants du groupe sont tenus de respecter des normes strictes relatives à la qualité des données recueillies par les CROs (Bonnes Pratiques Cliniques ou *ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*). La mise en œuvre de ces règles instaurées par les autorités de tutelles compétentes peut s'avérer complexe et coûteuse.

Dans le cadre de ces accords, les essais cliniques du groupe réalisés par des tiers pourraient être retardés, suspendus ou interrompus si :

- les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'efforts aux activités du groupe ou que, plus généralement, ils n'exécutent pas leurs obligations contractuelles de façon satisfaisante ou ne respectent pas les obligations réglementaires ou les délais prévus, ou
- la qualité ou l'exactitude des données obtenues par les tiers est compromise du fait de leur non-respect des protocoles cliniques ou des obligations réglementaires ou pour toute autre raison.

Dès lors, le non-respect par un CRO de ses obligations contractuelles ou réglementaires, notamment des Bonnes Pratiques Cliniques, pourrait entraîner un retard dans la réalisation, la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques ce qui pourrait entraîner une hausse du coût de développement. La responsabilité de la Société auprès de ses autorités de tutelles ou de ses partenaires, ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales pourraient être engagées. Les contrats conclus avec des sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur. De ce fait, le groupe ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches cliniques ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CROs.

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

3.3.7 Risques liés au portefeuille de produits du groupe qu'il pourrait ne pas être en mesure d'enrichir

La plupart des moyens financiers, humains et matériels du groupe sont actuellement consacrés à la poursuite du développement de Sibnaya (ADV7103) tant géographiquement (en Amérique du Nord) que dans de nouvelles indications. Le groupe dépend donc du succès de ces développements et, en conséquence, est exposée à d'éventuels retards dans les développements ultérieurs de ce médicament.

Tout échec ou retard dans les développements ultérieurs d'ADV7103 pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

Le développement d'autres produits implique de mettre en œuvre des efforts de recherche et développement importants et de procéder à des investissements financiers conséquents. Le groupe ne peut donc garantir qu'elle développera de tels produits et disposera in fine d'un portefeuille varié de produits pouvant être ajoutés ou substitués à l'ADV7103.

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de liquidité

Le groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du groupe ont été respectivement de -8.527 K€, -11.694 K€, -9.475 K€ et -10.181 K€ pour les exercices clos les 30 juin 2021, 31 décembre 2020, 2019 et 2018.

Historiquement, la Société a financé son développement principalement en fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir la section 8.1.1 du Document d'Enregistrement Universel) et moyennant l'émission d'obligations convertibles, l'obtention d'aides publiques à l'innovation et le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche. La Société a également signé un contrat de cession d'actifs relatifs à Ozalin (ADV6209) avec Primex Pharmaceuticals AG pour laquelle elle a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euros et 90 milliers d'euros de royalties à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir notamment la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel).

Plus récemment la Société a mis en place des moyens de financements non dilutifs, mentionnés ci-dessous.

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »), pour laquelle l'obtention des différentes tranches est conditionnée à l'activité et au financement de la Société. Une première tranche, de 7,5M€ a été tirée en juin 2020, remboursable en une seule fois au terme de sa maturité de 5 ans. (Voire notamment la section 20.4 du Document d'Enregistrement Universel).

Ce contrat de prêt impose notamment à la Société de se conformer à certains engagements limitants, entre autres, la capacité de la Société à accroître son endettement, accorder des sûretés, céder ses actifs en dehors du cours normal des affaires ou modifier de manière significative son activité.

En octobre 2020, la Société a également conclu deux contrats de prêt dans le cadre d'un emprunt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4,3M€, remboursable en une seule fois au terme de sa maturité d'un an, avec la possibilité de prolonger l'emprunt pour une période de 5 ans (voir notamment section 8.1.4 du Document d'Enregistrement Universel). Ces contrats ont été prorogés d'une année à l'été 2021, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement étalé sur 5 ans.

La Société a procédé à la date d'émission du présent Document d'Enregistrement Universel, à une revue spécifique de son risque de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'à début 2023, sur la base de sa trésorerie disponible à date et des efforts de maîtrise des dépenses. Cet horizon ne tient pas compte des 12,5 M€ de financement complémentaire de l'emprunt de la BEI dont les conditions ne sont pas remplies à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir conditions dans la section 20.4 du Document d'Enregistrement universel).

Ces appréciations reposent sur les engagements et les prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux États-Unis, et
- ses objectifs de revenus sur les deux prochaines années.

Une fois l'extension de l'horizon de liquidité sécurisée, la Société prévoit également le démarrage d'une étude clinique de phase III dans la cystinurie aux États-Unis.

Toutefois, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. De même, le plan de développement des produits de la Société pourrait être modifié en raison de plusieurs facteurs dont la Société n'a pas connaissance à la date du Document d'Enregistrement Universel. Dans ces hypothèses, la Société pourrait être amenée à lever des fonds supplémentaires plus tôt qu'initialement anticipé, par le biais

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires de la Société,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels la Société pourrait être tenue de prendre des engagements restrictifs notamment financiers ou en matière d'exploitation,
- d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence, ou
- d'une combinaison de ces approches.

Si la Société n'était pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires en temps voulu, ses perspectives de croissance pourraient en être altérées, le cours de bourse de ses actions pourrait décliner et elle pourrait notamment être amenée à :

- retarder ou réduire le nombre ou la portée de ses essais cliniques et précliniques, voire de les annuler totalement ;
- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes.

3.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

La Société est déficitaire depuis qu'elle a commencé ses activités en 2007. La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Le déficit cumulé de la Société depuis sa création ressortant des comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 s'élève à 61,7 millions d'euros, et au 30 juin 2021 à 69,2 millions d'euros.

Cette situation traduit le fait que, depuis sa création, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation largement supérieures aux produits de ses activités ordinaires. Ces dépenses d'exploitation ont augmenté au fur et à mesure de son développement, et correspondent principalement aux dépenses de développement pharmaceutique, d'essais précliniques et cliniques et de fabrication de lots cliniques pour ses produits et aux dépenses de personnel.

La Société ne peut pas garantir qu'elle deviendra rentable, l'atteinte de la rentabilité impliquant notamment que Sibnyal soit commercialisé non seulement en Europe mais également en Amérique du Nord.

3.4.3 Risque de dilution

Depuis sa création, et dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a attribué des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et des bons de souscription d'actions (BSA). A la date du Document d'Enregistrement Universel, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 692.750 actions nouvelles, générant une dilution égale à 8.09% sur la base du capital existant à ce jour (voir notamment les sections 18.1 et 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel).

Par ailleurs, les actionnaires de la Société pourraient voir leur participation diluée dans l'hypothèse où cette dernière lèverait des capitaux supplémentaires via une augmentation de capital ou une émission d'instruments financiers convertibles, en particulier si cette levée est réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

De plus, dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions nouvelles ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires.

3.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat 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 amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

La Société a bénéficié d'un CIR au titre des années 2020, 2019, et 2018 de 1.341 K€, 851 K€ et de 821 K€ respectivement.

Bien que, compte tenu de la nature de ses activités et de son portefeuille de projets au stade préclinique ou clinique, la Société soit confiante dans son éligibilité au dispositif du CIR, elle ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement qu'elle a retenus alors même que la Société estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Elle ne peut non plus exclure que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation. Si une telle situation devait se produire, elle pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

3.4.5 Risques Liés à la crise de la COVID-19

La pandémie de COVID-19 a eu depuis son apparition un impact essentiellement sur l'activité clinique de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène actuellement en Europe et aux Etats-Unis. La Société précise qu'elle a décidé de tirer parti de la pause imposée dans les études cliniques en cours pour revoir ses protocoles et soumettre aux autorités américaines et européennes des protocoles simplifiés afin de faciliter leur mise en œuvre. Au total, le retard induit par la crise sanitaire est estimé à environ 12 mois.

La commercialisation des produits de la Société n'a pas été impactée par la pandémie COVID-19 à la date du présent Document d'Enregistrement Universel. La Société estime disposer de stocks suffisants pour les mois à venir et à ce jour aucune pénurie de matières premières n'a été constatée.

La Société considère qu'à ce jour les mesures déployées lui permettent de maintenir ses activités dans des conditions quasi-normales et n'anticipe pas d'autre impact significatif sur son activité quotidienne. Elle suit néanmoins attentivement le développement de la pandémie de Covid-19 et, en particulier, ses conséquences éventuelles pour la Société. Elle communiquera au marché toute évolution significative sur le sujet.

3.5 Assurances et couverture de risques

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- une assurance responsabilité civile d'exploitation et produits qui couvre tous dommages corporels, matériels et immatériels, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 2 millions d'euros,
- différentes assurances multirisques couvrant les locaux de la Société à Nîmes, Montbonnot et Paris,
- une assurance multirisques couvrant les stocks de médicaments et candidat-médicaments de la Société ainsi que les produits nécessaires à ses essais cliniques, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 980.000 euros,
- une assurance responsabilité dirigeants qui couvre la responsabilité des dirigeants de la Société, notamment celle du Directeur Général et du Directeur Général délégué, ainsi que celle des membres du Conseil d'Administration, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 5 millions d'euros, et
- des assurances couvrant chaque étude clinique en cours dont le plafond s'élève à 6 millions d'euro par protocole et 1 million d'euro par patient pour les études cliniques en Europe, 10 millions de dollars par protocole et par patient aux Etats-Unis, et 5 millions de dollars canadiens par protocole et par patient au Canada.

Par ailleurs, la responsabilité du fait des essais cliniques de la Société est couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans ces essais.

Bien que la Société ait mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités, elle ne peut exclure que sa responsabilité soit recherchée au-delà des plafonds de garantie ou pour des faits qui ne seraient pas couverts par les assurances auxquelles elle a souscrit.

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 53.000 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

3.6 Faits marquants et litiges

Aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage en cours ou dont la Société serait menacée, n'a eu au cours des 12 derniers mois ou, à la connaissance de la Société, n'est susceptible d'avoir des effets significatifs sur sa situation financière ou sa rentabilité.

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Advicenne.

4.2 Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 497 587 089. Son identifiant d'entité juridique (LEI) est le 969500YT5VMEYAYODW34.

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

La Société a été constituée le 29 mars 2007 pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés en date du 23 avril 2007 soit jusqu'au 23 avril 2106, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

4.4 Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société est une société anonyme à Conseil d'Administration régie par le droit français, et principalement soumise, pour son fonctionnement, aux articles L. 225-1 et suivants et L. 22-10-1 et suivants du code de commerce.

Le siège social de la Société est situé au 22, rue de la Paix, 75002 Paris.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 4 66 05 54 20

Télécopie : + 33 (0) 4 66 21 23 35

Courriel : info@advicenne.com

Site Internet : www.advicenne.com

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du Document d'Enregistrement Universel, les informations figurant sur le site internet de la Société ne font pas partie du Document d'Enregistrement Universel.

5. APERCU DES ACTIVITES

5.1 Principales activités

5.1.1 Développement des produits thérapeutiques

Depuis sa création en 2007, Advicenne se consacre au développement et à la commercialisation de traitements innovants qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits pour les personnes atteintes de maladies rénales rares.

En 2021, ADV7103 a obtenu en Europe et au Royaume-Uni une autorisation de mise sur le marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue au Royaume-Uni (MHRA). A la connaissance de la Société, ADV7103 (Sibnaya[®]) est le premier médicament à recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché par les autorités européennes pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation d'acides circulants dans le sang. Cette AMM a été obtenue après la décision par la Société de renoncer au statut de médicament orphelin malgré la désignation de médicament orphelin obtenue auprès de la Commission Européenne. ADV7103 est actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada.

Alors qu'Advicenne prépare son lancement commercial européen pour le traitement de l'ATRd, via la recherche de partenaires commerciaux, elle mène simultanément des essais pour ADV7103 dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 pour la cystinurie ont également été étendus à la Belgique. En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission Européenne, dans le traitement de la cystinurie.

Advicenne innove dans les domaines de la formulation et du dosage. Sans goût particulier et facile à administrer, nos produits sont développés sous forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage adapté et personnalisé - parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être disponibles pour les patients de tous âges.

Un médicament ayant reçu une AMM en Europe et en Phase III aux US

Sibnaya[®] (ADV7103) est indiqué dans le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd), une maladie néphrologique orpheline. L'ATRd se manifeste lorsque les reins n'évacuent pas correctement dans l'urine les charges acides présentes dans le sang à la suite du métabolisme actif de l'organisme, entraînant de nombreuses complications physiologiques pour compenser le déséquilibre de pH sanguin. Sur la base des résultats positifs de l'étude clinique européenne de phase III, la Société estime que ADV7103 (Sibnaya[®]) a le potentiel de devenir un médicament de référence pour le traitement de cette maladie pour laquelle il est le seul médicament autorisé. Après avoir soumis en 2019 puis en 2020 à l'EMA une demande d'AMM pour ADV7103 dans l'indication de traitement de l'ATRd, (par la procédure dite « centralisée »), la Société a reçu une opinion positive du Comité du Médicament CHMP de l'EMA en décembre 2020. Cette opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnaya[®]) a ensuite été validée par la Commission Européenne et la délivrance d'une AMM. ADV7103 ou Sibnaya[®] est déjà disponible pour certains patients en France en post-ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) ainsi qu'en Suède (programme d'accès au marché précoce), au Danemark, en Espagne et au Royaume-Uni.

En 2021, la Société a renoncé au statut de médicament orphelin pourtant validé en juin 2017 par l'Union Européenne dans l'ATRd. Cette décision a permis à Advicenne d'obtenir l'AMM de Sibnaya sans avoir à faire de nouveaux essais cliniques. En revanche, la Société ne peut bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention de son AMM. Sibnaya reste

toutefois protégé par ses brevets jusqu'en 2031. Advicenne a initié aux Etats-Unis et au Canada un essai clinique pivot de Phase II/III avec ADV7103 dans l'ATRd (étude ARENA-2), à la suite de l'obtention de l'autorisation de la FDA pour l'ouverture de l'IND en septembre 2018 et de Santé Canada en octobre 2018. La population ciblée (enfant à partir de 6 mois et adulte) dans cette indication est d'environ 30.000 patients en Europe et 20.000 aux Etats-Unis.

Advicenne développe également ADV7103 dans une deuxième indication rénale, la cystinurie, une maladie génétique orpheline, pour laquelle Advicenne a obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe pour ADV7103 en décembre 2019. Advicenne a également obtenu l'autorisation de l'ANSM ainsi que de l'agence du médicament belge pour initier un essai clinique pivot de phase II/III dans la cystinurie (étude CORAL). Les premiers patients ont été recrutés mais ce premier protocole a dû être mise entre parenthèses du fait de la crise sanitaire puis arrêté pour permettre de mettre en place un nouveau design d'étude. Le programme clinique CORAL a pour objectif de démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'ADV7103 dans cette deuxième indication tant en Europe qu'aux Etats-Unis. La population ciblée dans cette deuxième indication est d'environ 70.000 patients en Europe et 20.000 à 30.000 aux Etats-Unis.

La Société mène par ailleurs des travaux de développement précliniques sur d'autres produits dans les domaines de la néphrologie et la neurologie avec un ou plusieurs candidat-médicaments. Advicenne n'exclut pas non plus de nouer des partenariats de développement pour compléter son pipeline.

Une politique de développement pharmaceutique et clinique de médicaments orphelins dont la forme est adaptée à tous les âges de la vie

Environ 50% des patients affectés par les maladies orphelines sont des enfants et 80% des maladies orphelines ont une composante génétique¹. Dans la mesure où les pathologies orphelines peuvent se déclencher à tout âge et les patients atteints de maladies héréditaires être traités toute leur vie, Advicenne s'attache à développer des produits thérapeutiques dont la formulation est adaptée à tous les âges de la vie, de la petite enfance à l'âge adulte.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies, en particulier les pathologies rénales, les enfants ne bénéficient pas de traitements adaptés et optimaux. La Société entend apporter une réponse thérapeutique en intégrant spécifiquement les contraintes associées à la pédiatrie dès la conception de ses médicaments et dans ses développements cliniques. Le traitement ainsi développé est optimisé pour accompagner le patient pendant toute sa vie.

Le développement des produits de la Société est réalisé en lien étroit avec des experts internationalement reconnus dans le domaine de la néphrologie. Cette stratégie a permis à Advicenne de disposer d'un savoir-faire spécifique lui permettant de convertir les besoins exprimés par ces experts en produits adaptés à des besoins non satisfaits. Dans ce but, la stratégie de la Société est de développer ses produits en suivant les recommandations des cliniciens et en valorisant des technologies existantes.

Une politique d'innovation axée sur deux volets complémentaires de la recherche thérapeutique, le développement pharmaceutique et le développement clinique.

En matière de développement pharmaceutique, Advicenne collabore avec plusieurs sociétés de galénique afin d'apporter la meilleure réponse au cahier des charges établi par la Société en partenariat avec des cliniciens. Ces derniers participent à la définition des caractéristiques du candidat-médicament en termes de forme pharmaceutique et de profil de libération des principes actifs afin d'optimiser son

¹ Source : Neurological Rare Disease « Special Report », février 2015.

efficacité et/ou sa sécurité d'emploi tout en visant à améliorer la qualité de vie du patient. Advicenne sous-traite l'ensemble des activités analytiques, de formulation, et de production.

En matière de développement clinique, Advicenne dispose d'une expertise spécifique tant dans le domaine pédiatrique que dans celui spécifique des maladies rares. En pédiatrie, le développement clinique diffère en effet de celui relatif aux produits pour adultes : pour des raisons éthiques, les essais cliniques sont très contraignants chez les enfants, notamment en matière de nombre d'enfants exposés, de durée d'exposition au produit et de limitation d'actes invasifs. Advicenne estime posséder l'expérience nécessaire pour remédier à ces contraintes, et utilise notamment à cet effet de nouveaux outils statistiques, des approches de méta-analyse et de modélisation de données. La Société conduit ses études cliniques en combinant l'expérience de prestataires (CROs, *Clinical Research Organisations*), et l'expertise interne.

Les médicaments développés par Advicenne ne sont pas issus d'une plateforme technologique spécifique et ne constituent pas de nouvelles entités biologiques ou chimiques mais sont issus de principes actifs connus. Certaines phases précoces du développement peuvent ainsi être évitées ou raccourcies, comme les tests toxicologiques ou les études précliniques par exemple. Cette stratégie permet notamment d'envisager des temps de mise sur le marché relativement courts et par conséquent des coûts de développements très significativement réduits pour les produits propres de la Société.

Les innovations qui en résultent sont protégées par des brevets de formulation portant sur un ou plusieurs principes actifs et/ou une application thérapeutique ou leur combinaison.

Un portefeuille de produits à un stade avancé

Le tableau ci-dessous résume le portefeuille de produits d'Advicenne en néphrologie et en neurologie. ADV7103, son candidat-médicament le plus avancé est issu des travaux de développement interne de la Société et est développé dans deux indications néphrologiques.

Figure 1 : Advicenne : portefeuille de produits en développement

Produit	Indication	Preclinical / Phase 1	Phase 2/3	Marché
Ozalin / ADV62099	Sédation	AMM		
Sibnaya TM / ADV7103	dRTA EU	AMM		
ADV7103	Cystinurie EU	CORAL 1 Programme		
ADV7103	dRTA US	ARENA 2 Programme		
ADV7103	Cystinurie US	CORAL 2 Programme		
ADV6769	Epilepsie	Travaux exploratoire		

5.1.2 Sibnaya (ADV7103)

Sibnaya (ADV7103), le principal médicament d'Advicenne, est développé dans deux indications néphrologiques : l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), pour laquelle le produit est autorisé, et la cystinurie.

5.1.2.1 ATRd : présentation, signes cliniques et traitement

L'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) est une maladie qui se manifeste lorsque les reins n'évacuent pas correctement dans l'urine les acides présents dans le sang. L'excès d'acides dans le sang entraîne un déséquilibre du pH sanguin causant ainsi des complications.

Sur le plan clinico-biologique, le signe principal, qui signe le diagnostic de l'ATRd est une acidose sanguine hyper-chlorémique, se dévoilant par une chute sévère de la réserve alcaline sanguine, associée à une incapacité à acidifier les urines. Sur le plan clinique, le retard de croissance constitue chez l'enfant le symptôme le plus visible de l'acidose tubulaire rénale distale ; il fait suite à l'acidose chronique, qui provoque une réduction du pic de sécrétion de l'hormone de croissance, induisant une diminution marquée de la croissance. Un rachitisme est également observé (maladie affectant le développement des os chez les enfants). Les troubles digestifs les plus souvent rencontrés sont l'anorexie, les vomissements, la diarrhée et la constipation. Ils sont dus à l'acidose métabolique et également à l'hypokaliémie qui entraîne une diminution de la motilité gastro-intestinale.

L'acidose tubulaire distale a été décrite pour la première fois par Lightwood et Butler et leurs collaborateurs dans les années 1930. L'acidose tubulaire rénale distale est une maladie rare :

- soit d'origine génétique (mutation génétique) : on parle alors d'ATRd héréditaire ;
- soit acquise (conséquence de maladies auto-immunes comme le lupus systémique érythémateux, le syndrome de Sjögren, etc.).

L'ATRD héréditaire (également appelé Type 1) est due à des mutations dans les gènes codant pour les transporteurs. Selon la classification d'Albright, trois types d'ATRD héréditaire ont été identifiés. Chaque forme d'ATRD héréditaire correspond à une mutation génétique spécifique.

- Type 1a ATRD : mutation du gène SLC4A1
- Type 1b ATRD : mutation du gène ATP6V1B1
- Type 1c ATRD : mutation du gène ATP6V0A4.

L'apparition de l'ATRD récessive (Type 1b et Type 1c) se produit généralement très tôt au cours de l'enfance, dès la petite enfance. En revanche l'ATRD de type 1a s'exprime un peu plus tard dans l'enfance.

L'origine la plus fréquente de l'ATRD acquise est auto-immune, l'étiologie principale étant le syndrome primaire de Sjögren (une publication de 2014 dans le journal scientifique *Rheumatology* du Dr Both de l'Université de Rotterdam indique une prévalence de 5% de l'ATRD chez les patients atteints du syndrome de Sjögren). D'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (SLE) et les maladies chroniques du foie (CLD) sont également associées à l'ATRD acquise. Le diagnostic d'ATRD peut être effectué avant (plusieurs mois ou années), en même temps ou parfois après le diagnostic de la maladie auto-immune.

Théoriquement, chez une personne non malade, le pH sanguin se situe autour de 7,40 avec une concentration en bicarbonates dans le sang de 22 à 28 mmol/L. Lors d'une acidose métabolique, le pH du sang diminue sous 7,35 avec une concentration sanguine de bicarbonates sous 22 mmol/L (ou 22 mEq/L) (Chan, Scheinman et al. 2001).

Cette maladie est caractérisée par un pH urinaire élevé. Le pH urinaire varie normalement entre 4,5 et 8, avec une tendance à être plutôt acide aux alentours de 5,5-6,5 en raison de l'activité métabolique physiologique de l'organisme. Dans l'acidose tubulaire rénale distale, on observe une incapacité du rein à excréter les ions acides induisant une modification de composition des urines : pH élevé (pH urinaire du matin >7) (Moorthi and Batlle 2005; Batlle and Haque 2012). L'acidose tubulaire rénale distale se traduit par une fuite de calcium (Ca) et potassium (K) par les urines. Le taux de potassium dans le sang est abaissé, on parle d'hypokaliémie (< 3.5 mmol/L). La fuite de potassium peut entraîner des conséquences musculaires et cardiaques graves. La prévalence de la maladie n'est pas connue. Les conséquences cliniques de la forme complète d'acidose tubulaire distale sont un retard de croissance staturale, une acidose plasmatique hyperchlorémique, une hypokaliémie, une hypercalciurie avec néphrocalcinose et une hypocitraturie. Une surdité peut être présente.

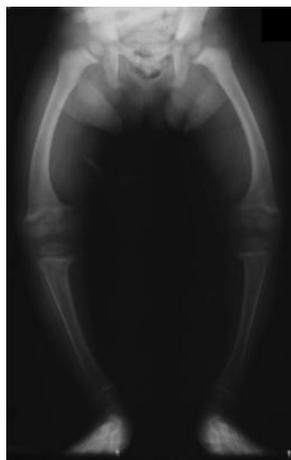
Ces conséquences sont particulièrement préjudiciables chez l'enfant et le nourrisson. En effet, chez cette population de patients, afin de rétablir une valeur normale de pH sanguin, l'organisme puise dans certains organes des agents alcalinisants endogènes comme du bicarbonate et du phosphate. Ces agents, et en particulier les phosphates, sont issus des os (Bushinski and Frick, 2000; Bushinsky et al, 2003; Chan et al, 2001; Domrongkitchaiporn et al, 2001; Fry et al, 2007). Le phosphate est naturellement associé au calcium pour former les os, l'utilisation active des phosphates entraîne une perte de calcium au niveau osseux conduisant au rachitisme. Chez l'adulte, une ostéomalacie est souvent observée (Jha et al, 2011; Nilwarangkur et al, 1990). Cette décalcification osseuse peut entraîner des fractures et des douleurs osseuses ayant un impact négatif sur la qualité de vie au quotidien.

Tableau 3 : Proportion d'enfants souffrant de rachitisme lié à l'acidose métabolique

Référence	Pays	Type d'acidose rénale tubulaire	Proportion de patients atteints de rachitisme (%)
Caldas et al, 1992	France	ATRd	25 (7/28) ⁽¹⁾
Richards et al, 1972	Royaume-Uni	toutes les formes RTA	25 (31/214)
Bajpai et al, 2005	Inde	ATRd	100 (18/18)
Jha et al, 2011	Inde	ATRd ou RTA incomplète	59 (26/44)
Pirojsakul et al, 2011	Thaïlande	ATRd	13 (2/15) ⁽²⁾

Source : Advicenne

Figure 7 : Image radiologique antéro-postérieure des jambes d'un enfant de 2 ans souffrant de rachitisme



Source : Advicenne

Des études ont démontré que quasiment tous les enfants et nourrissons atteints d'acidose tubulaire rénale distale (73%) présentent un retard de croissance staturale (cf. Tableau 4 ci-dessous). De même la plupart des adultes ayant souffert d'acidose tubulaire rénale distale durant l'enfance présente une taille plus faible que ce qu'elle aurait dû être (Bajpai et al, 2005; Domrongkitchaiporn et al, 2001).

Tableau 4 : Proportion d'enfants souffrant de rachitisme lié à l'acidose métabolique

Référence	Pays	Type d'acidose rénale tubulaire	Proportion de patients avec retard de croissance (%)
-----------	------	---------------------------------	--

Caldas et al, 1992	France	ATRD	100% (28/28)
Caruana and Buckalew, 1988	USA	Any form of RTA	100% (14/14 nourrissons)
Bajpai et al, 2005	Inde	ATRD	100% (18/18)
Domrongkitchaiporn et al, 2002	Thaïlande	ATRD	100% (8/8)
Jha et al, 2011	Inde	ATRD or incomplete RTA	100% (41/41)
McSherry et al, 1978	USA	ATRD	100% (10/10 enfants)
Nash et al, 1972	USA	ATRD or pRTA	100% (13/13 enfants)
Pirojsakul et al, 2011	Thaïlande	ATRD	73 % (11/15)

Source : Advicenne

L'hypercalciurie et les conséquences de tous les mécanismes mis en place afin de stabiliser le pH du sang en raison de l'acidose métabolique chronique (comme l'hypocitraturie) favorisent l'apparition de manifestations rénales telles que la néphrocalcinose combinée à des lithiases. Les calculs peuvent déclencher une douleur soudaine et forte du rein et des douleurs abdominales occasionnelles. L'incidence des calculs chez les patients atteints d'ATRD est élevée, avec en moyenne un calcul par mois (Preminger et al, 1985). La proportion de patients atteints de néphrocalcinose et / ou de néphrolithiase est plus élevée chez les enfants et les adultes que chez les nourrissons. La néphrocalcinose globale et / ou la néphrolithiase ont été rapportées dans 77% (45/58) des enfants et patients adultes atteints de ATRD (Caruana et Buckalew, 1988).

Le traitement de l'acidose tubulaire distale a pour but de normaliser la bicarbonatémie (concentration sanguine de bicarbonates comprise entre 22 et 24 mmol/L), la kaliémie et la calciurie. Il comporte une supplémentation d'agent alcalin, bicarbonate/citrate de potassium et/ou de sodium. Afin de normaliser la bicarbonatémie, ces agents doivent être administrés très fréquemment au cours de la journée (notamment la nuit) avec une grande quantité d'eau. La dose généralement utilisée étant de 1-2 mEq/kg/jour chez l'adulte et de 4-8 mEq/kg/jour chez l'enfant où la fuite de bicarbonates est souvent plus importante que chez l'adulte (Chan, Scheinman et al. 2001; Rodriguez Soriano 2002).

Tous ces agents alcalins, en plus d'avoir un goût particulièrement désagréable, présentent l'inconvénient de pouvoir provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, flatulences) car ils sont principalement libérés dans l'estomac où règne un environnement acide et ils sont libérés en grande quantité de façon immédiate. Le traitement s'accompagne d'un rattrapage statural et d'une baisse de la calciurie.

Marché et concurrence

Selon Orphanet, la prévalence de l'ATRD n'est pas connue (www.orpha.net).

Les taux de prévalence sont des hypothèses retenues par la Société sur la base des échanges qu'elle a eu avec les autorités réglementaires, notamment l'EMA dans le cadre de la désignation de maladie orpheline. Selon les données de l'EMA (opinion publique EMA/333697/2017 en date du 11 Juillet 2017), la prévalence de la maladie en Europe serait de 2,1 patients pour 10 000 personnes (formes génétiques + formes acquises).

Tableau 5 : Résumé des différentes sources sur la prévalence de l'ATRd

Catégorie	Prévalence de l'ATRd (pour 100,000 personnes)
ATRd génétiques	0.09 à 1.3
ATRd – acquise	
Syndrome de Sjögren's formes primaires	0.2 à 5.3
Total (génétique plus acquise)	0.29 à 6.6

Source : Advicenne, données issues du dossier de désignation maladie orpheline

Tableau 6 : Détail prévalence formes acquises de l'ATRd

Catégorie	Prévalence de l'ATRd (pour 100,000 personnes)
ATRd génétique	0.09 à 1.3
ATRd – acquise	
Syndrome de Sjögren formes primaires	0.2 à 5.3
Lupus systémique *	1.2 à 7.9
cirrhose biliaire primitive*	2.7 à 4.9
Hépatites auto-immunes*	0.9 à 2.0
Total formes acquises	5.0 à 20.1
Total (génétique plus acquise)	5.09 à 21.4

Source : Advicenne, données issues du dossier de désignation maladie orpheline

Dans un premier temps, la Société entend cibler son action de façon préférentielle sur les patients atteints d'ATRd génétiques et une partie des formes acquises les mieux renseignées (*acquired dRTA - most accurate data source*). Cela représente environ 30.000 patients en Europe et environ 20.000 patients aux Etats-Unis. La Société a présenté de nombreux posters en novembre 2019 lors du congrès de l'American Society of Nephrology (Association américaine de néphrologie) qui abordaient les formes acquises de la maladie notamment chez les patients atteints de maladies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren et le lupus systémique érythémateux.

Dans le cadre de sa stratégie commerciale, afin de définir avec précision le potentiel de marché visé par ses premiers produits, la Société conduit l'analyse des populations de patients adressées (sous-groupes), de la prévalence de la pathologie dans son ensemble avec analyse sous-groupes et du niveau de diagnostic. Il convient de noter que l'incidence des différents groupes de la maladie peut varier selon les zones géographiques.

A la date du Document d'Enregistrement Universel et à la connaissance de la Société, Sibnaya (ADV7103) est le seul médicament autorisé dans le traitement de l'ATRd en Europe et à un stade de développement clinique avancé dans l'ATRd aux Etats-Unis.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun médicament n'a été approuvé par des autorités réglementaires pour le traitement de l'ATRd, quelle qu'en soit la forme (génétique ou acquise). Il n'existe pas de réelle définition du standard de traitement. Celui-ci varie au niveau d'un même pays d'un praticien hospitalier à l'autre.

L'étude de phase III B21CS menée par la Société a permis de mettre en évidence une très grande hétérogénéité des sels alcalins utilisés en pratique courante tel que présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Différents types d'agents alcalinisants utilisés dans l'étude B21CS

Alkalinizing used (whatever the formulation type)	Adults (≥18 yrs) N=7	Adolescents (12-17 yrs) N=10	Children (4-11 yrs) N=15	Infants (0.5-3 yrs) N=5	TOTAL N=37
Potassium citrate	4 (57.1)	3 (30.0)	1 (6.67)	0 (0.0)	8 (21.6)
Sodium bicarbonate	1 (14.3)	1 (10.0)	2 (13.3)	3 (60.0)	7 (18.9)
Potassium bicarbonate	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (6.67)	0 (0.0)	3 (8.1)
Modified Shohl's solution (sodium citrate, citric acid, potassium citrate)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.67)	0 (0.0)	1 (2.7)
Potassium bicarbonate + Potassium citrate	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (8.1)
Potassium bicarbonate + Sodium bicarbonate	1 (14.3)	0 (0.0)	3 (20.0)	1 (20.0)	5 (13.5)
Sodium bicarbonate + Potassium citrate	1 (14.3)	2 (20.0)	5 (33.3)	1 (20.0)	9 (24.3)
Mod. Shohl's solution + sodium bicarbonate	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Taking > 1 medication	2 (28.6)	4 (40.0)	10 (66.7)	2 (40.0)	18 (48.6)

Source : Advicenne

Il est rappelé que le prix et le remboursement de Sibnaya (ADV7103) devront être déterminés selon les pratiques et réglementations en vigueur dans les différents pays et que les politiques de santé et de remboursement des médicaments sont amenées à évoluer.

Sibnaya (ADV7103) : développement pharmaceutique

Sibnaya (ADV7103) est une formulation orale sous forme de granulés à libération prolongée (mini-comprimé de 2mm), combinant deux sels alcalins pour lesquels la cinétique de libération a été optimisée afin de maximiser leur absorption et leur durée d'action : citrate de potassium (libération prolongée de 3 heures) et bicarbonate de potassium (libération prolongée de 12 heures).

Le développement de mini-comprimés est une forme pharmaceutique particulièrement adaptée à l'enfant, facile à avaler.

La présentation en sachet est facile à l'emploi et d'utilisation.

a) ADV7103-CK / ADV7103-BK granules

b) ADV7103 sachets



Ø= 2mm



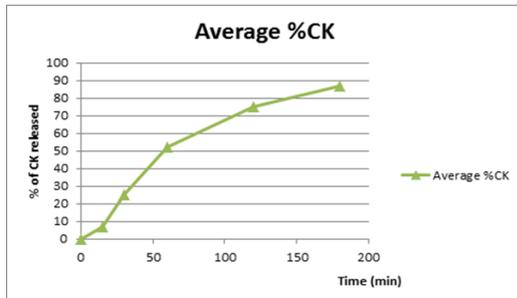
Source : Advicenne

L'absorption du citrate de potassium se déroule uniquement au niveau de la partie proximale de l'intestin alors que le bicarbonate de potassium est lui absorbé tout au long du transit au niveau de l'intestin. Advicenne a développé deux formulations spécifiques permettant :

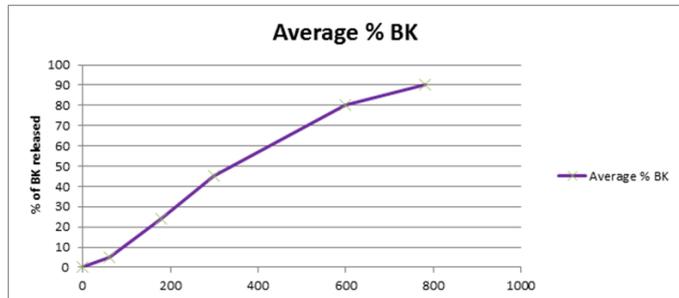
- une faible libération du citrate de potassium dans les 15 premières minutes après administration, cette dissolution augmentant progressivement dans les 3 heures qui suivent, et une libération ciblée au niveau du duodénum ; et
- une libération lente du bicarbonate de potassium dans la 1ère heure après administration qui augmente progressivement jusqu'à 12 heures post-administration.

Figure 8 : ADV7103 : données de pharmacocinétique in vitro

a) Typical dissolution profile of potassium from ADV7103-CK granules during 3 hours



b) Typical dissolution profile of potassium from ADV7103-BK granules during 12 hours



Source : Advicenne

Les propriétés alcalinisantes de ADV7103 sont donc liées dans un premier temps à l'effet du citrate de potassium libéré, puis maintenues jusqu'à 12 heures grâce au bicarbonate de potassium. Ces caractéristiques sont importantes car elles vont permettre de diminuer les effets indésirables gastriques. En effet la quantité de citrate et bicarbonate libérée dans l'estomac est faible et ne devrait pas affecter l'environnement naturellement acide de l'estomac.

ADV7103 permet en outre un apport en potassium qui compense les hypokaliémies associées à l'ATRd. Sibnaya (ADV7103) est ainsi un traitement global de l'ATRd qui permet de compenser la bicarbonatémie, normaliser la kaliémie et prévenir l'hypercalciurie par chélation du citrate.

Afin d'éviter une altération de la croissance, les agents alcalins doivent être pris en continu y compris la nuit, soit une période de 10 à 12 heures pour les enfants. En effet, le pic de sécrétion d'hormone de croissance intervient au cours de la nuit. Les thérapies alcalines existantes, du fait d'un effet inférieur à 6 heures, contraignent les patients à prendre jusqu'à deux doses dans le courant de la nuit pour contrôler l'acidose métabolique. Cette administration nécessite de réveiller l'enfant chaque nuit pour prendre un médicament dont le goût est particulièrement désagréable. Compte-tenu du nombre d'administrations par jour, le risque de mauvaise observance est élevé. La fréquence d'administration des agents alcalins existants est souvent suboptimale et peut diminuer l'efficacité du traitement (Chan et Santos, 2007) avec pour conséquence une faible croissance.

Grâce à sa libération prolongée (entre 10 et 12 heures), l'effet thérapeutique de Sibnaya permet une administration en 2 prises par jour du produit contre 4 à 6 fois/jour pour les formulations existantes, permettant ainsi une amélioration de la qualité de vie des patients et une meilleure tolérance.

L'industrialisation de la formulation de Sibnaya a été réalisée en collaboration avec la société Elaiapharm. La production pour la couverture des besoins commerciaux en Europe a été validée et réalisée par la société Elaiapharm. Les produits et procédés mis en œuvre sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication. De plus, la Société travaille avec son fabricant à assurer la conformité de la production et à l'obtention des autorisations afin de produire des médicaments pouvant être commercialisés aux Etats-Unis.

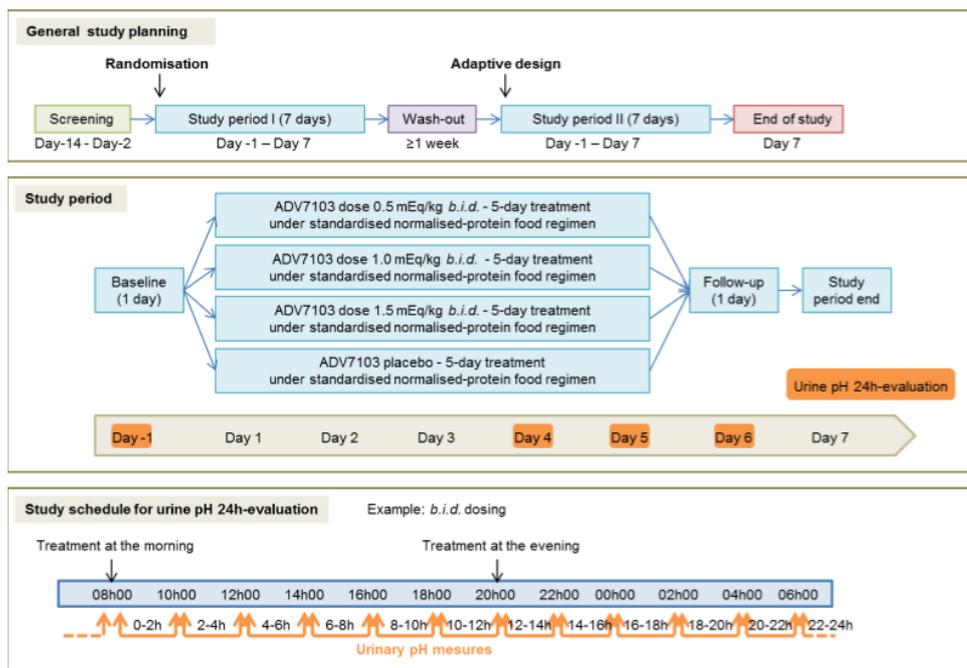
Sibnaya (ADV7103) : développement clinique

- **Phase I (étude B03CS)**

Advicenne a mené un essai clinique de phase I en double aveugle, contre placebo sur 16 patients adultes sains, ayant démontré la sécurité d'emploi d'ADV7103. Trois doses d'ADV7103 ont été testées pendant 5 jours et administrées en dehors des repas (1 heure avant ou après le repas).

Protocole de l'étude :

Les principaux objectifs de cette étude comparative étaient de déterminer le profil pharmacodynamique d'ADV7103 au niveau du pH urinaire chez le patient sain après 5 jours de traitement et la dose permettant une efficacité optimale du produit sur 24 heures.



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B03CS

Sur le plan pharmacodynamique, cette étude a démontré qu'ADV7103 maintenait un pH urinaire stable entre 7 et 7,5 tout au long de la journée grâce à 2 administrations. Ceci confirme les propriétés de libération prolongée des agents alcalinisants.

Cette étude a démontré l'absence de toxicité et l'excellent profil de tolérance d'ADV7103. En effet sur les 240 administrations effectuées, seul un cas de nausée légère a été reporté à la plus forte dose. On note l'absence d'hyperkaliémie constatée.

A la suite des résultats de phase I, Advicenne a décidé de poursuivre le développement clinique d'ADV7103 par la réalisation d'une étude clinique de phase III chez des patients enfants et adultes atteints d'acidose tubulaire rénale distale.

Cette étude a donné lieu à une publication le 18 Août 2020 "Innovative prolonged-release oral alkalinising formulation allowing sustained urine pH increase with twice daily administration: randomised trial in healthy adults" disponible sur le site nature.com. Scientific report (2020)10 :13960

- **Phase III (étude B21CS + son extension B22CS)**

Advicenne a achevé en 2016 une étude clinique de phase III (B21CS) en Europe, multicentrique, ouverte, et en séquentiel, portant sur 32 patients (adultes, adolescents, enfants et nourrissons), souffrant d'acidose rénale tubulaire distale, recrutés dans 13 centres dans 3 pays européens (France, Slovaquie et Serbie). Cette étude visait à évaluer l'efficacité d'ADV7103 (citrate de potassium et bicarbonate de potassium) en comparaison avec le standard de traitement (non-infériorité), sur la base de deux administrations quotidiennes.

Cette étude de phase III comportait 3 périodes afin de pouvoir évaluer l'efficacité d'ADV7103. Dans la première période d'étude (PE I) qui a duré 5 jours, les sujets ont reçu leur traitement alcalinisant habituel

appelé standard de traitement, à la dose optimale telle que définie par leur médecin traitant, puis ils ont reçu ADV7103 (ADV7103) en 2 prises par jour dans une deuxième période d'étude (PE II) pour une phase de titration afin de déterminer la dose optimale équivalente, enfin ils ont reçu ADV7103 en 2 prises par jour à la dose optimale stable pendant la troisième période d'étude (PE III).

La phase de titration (PE II) a duré entre 3 et 30 jours (du Jour 1 au Jour 30). Son but était de déterminer la dose appropriée du produit à l'étude (ADV7103) permettant d'atteindre la concentration sanguine de bicarbonate ciblée pour un traitement optimal de l'ATRd.

Protocole de l'étude B21CS :



Source : Advicenne

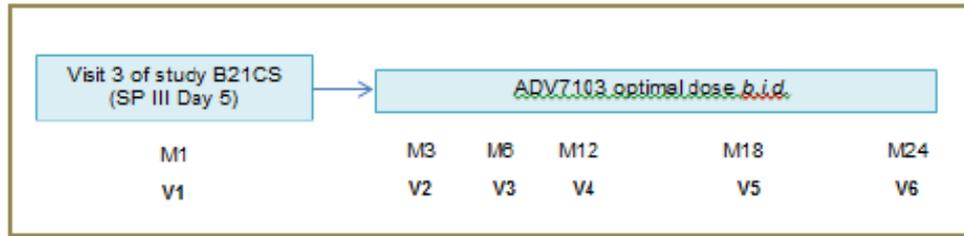
Tableau 8 : Etude B21CS : répartition des patients par tranches d'âge

GENERAL STUDY STATUS		Adults	Adolescents (12-17 y.o.)	Children (4-11 y.o.)	Young children (0,5-3 y.o.)
Number of subjects to be enrolled :	24	4	8	8	4
Minimum number of subjects to be enrolled :	24	4	6	8	3
Number of subjects included :	36	7	10	15	4
Number of subjects dropped out after inclusion :	4	0	2	1	1
Number of subjects completed :	32	7	8	14	3
Number of SAEs :	0	0	0	0	0

Source : Advicenne

Afin de répondre à la demande des autorités réglementaires d'avoir des éléments sur la sécurité d'emploi au long cours ainsi que sur le maintien de l'effet, cette étude B21CS s'est poursuivie par une étude d'extension B22CS, afin d'évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de vie des patients sur une durée minimale de 2 ans. Les patients ayant participé à la B21CS ont été invités à poursuivre le traitement à la dose optimale définie dans la B21CS. Quasiment tous les patients traités dans la B21CS (30 sur 32) sont entrés dans cette extension B22CS et un suivi tous les 6 mois a été effectué. A la date du présent document, la société possède les résultats à 24 mois de cette étude d'extension et les résultats 48 mois seront disponibles en Q1 2021.

Protocole de l'étude B22CS :



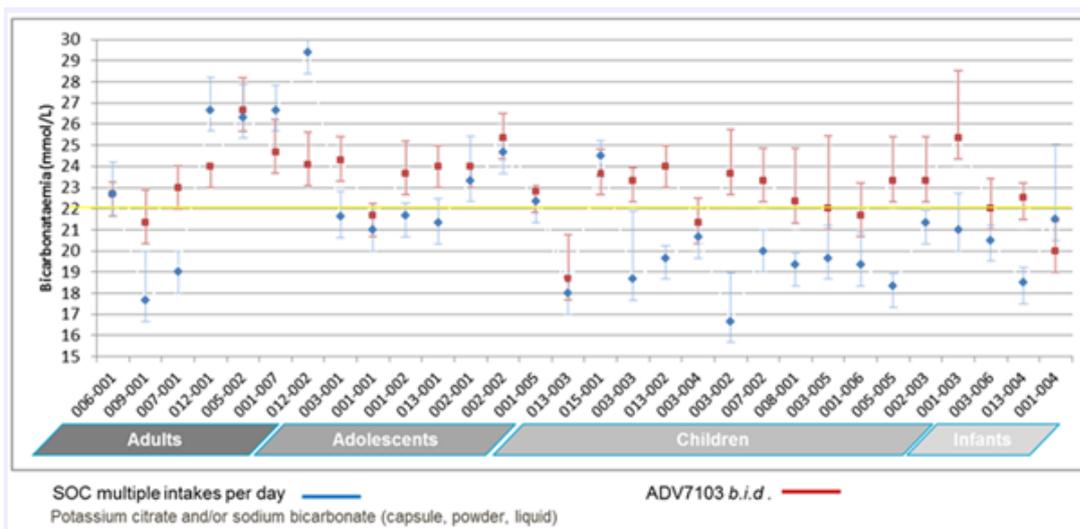
Source : Advicenne

Résultats de l'étude B21CS

La concentration sanguine de bicarbonate moyenne obtenue sur la population totale avec le standard de traitement a été de 21,5 mmol/L, assez proche de la concentration cible à 22 mmol/L. Les résultats ont montré qu'à la dose optimale d'ADV7103 (PE III), la bicarbonatémie moyenne était supérieure (23 mmol/L) à celle obtenue avec le standard de traitement.

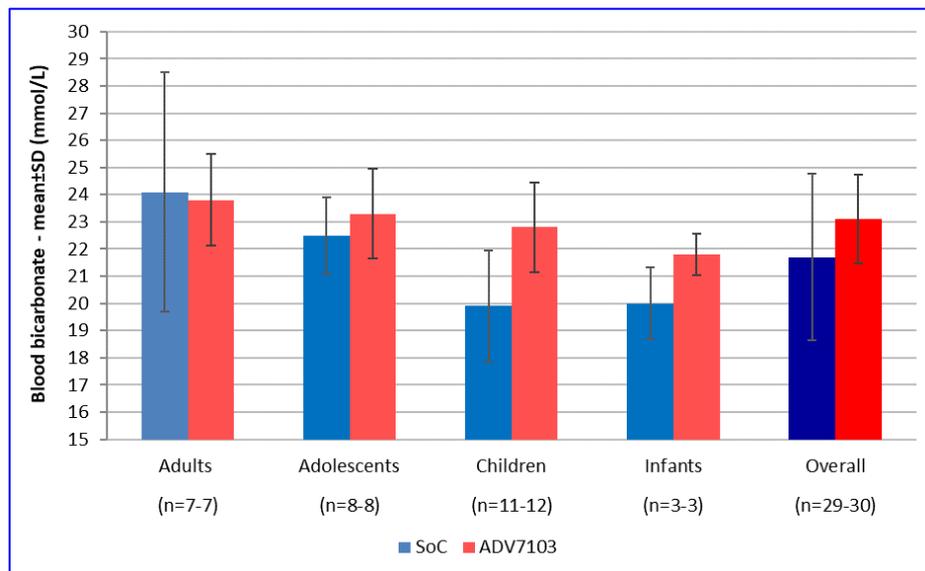
L'analyse des résultats obtenus par tranches d'âge montre un contrôle plus robuste de la concentration sanguine de bicarbonate avec ADV7103. En effet, chez les patients les plus âgés (adolescents et adultes) la bicarbonatémie a été contrôlée de façon équivalente et adéquate par le standard de traitement et ADV7103 (dans ces deux populations la valeur cible de 22 mmol/L a été dépassée). En revanche, chez les patients les plus jeunes (nourrissons et enfants), lors du traitement par le standard de traitement la concentration sanguine de bicarbonate a été inférieure (19,8 mmol/L chez l'enfant) à la concentration ciblée alors que cette concentration a été presque atteinte chez le nourrisson (21,2 mmol/L) et dépassée chez l'enfant (22,6 mmol/L) après le traitement avec ADV7103.

Figure 9 : Comparaison des données de bicarbonatémie individuelle par patient entre ADV7103 et le standard de traitement (données préliminaires)



Source : Advicenne

Résultats sur le critère primaire d'efficacité: la bicarbonatémie – B21CS



L'étude B21CS a atteint le critère principal d'efficacité tel que défini dans le plan d'analyse statistique, à savoir une non-infériorité contre le standard de traitement. Quand on analyse les résultats en fonction des tranches d'âge, on observe que la bicarbonatémie moyenne est de $21,7 \pm 3,06$ mmol/L dans le groupe standard de traitement. Chez les patients traités à la dose optimale d'ADV7103, la bicarbonatémie moyenne est au moins aussi efficace que celle du standard de traitement avec une valeur de $23,1 \pm 1,62$ mmol/L.

Les difficultés d'observance des traitements divers destinés aux enfants dans l'ATRd sont dues notamment à leur mauvais goût mettant en cause leur efficacité thérapeutique, au nombre de prises par jour ainsi qu'à leurs effets indésirables, principalement gastro-intestinaux. De plus, les traitements actuels imposent aux enfants de se réveiller la nuit afin de prendre leurs agents alcalins. Tous ces éléments ont un impact négatif sur la qualité de vie des enfants.

Le protocole de l'étude dans la PE I prévoyait de multiples administrations du standard de traitement pendant la journée afin de traiter le plus correctement possible l'acidose. Dans l'étude pivot B21CS, on a constaté un nombre de prises variant de 3 à 6 administrations/jour, ce qui implique une prise nocturne du traitement. Près de 84% des patients ont eu recours à au moins 3 administrations quotidiennes du standard de traitement. Les résultats ont montré que 12 patients (soit 32,4% des patients traités) ont eu besoin d'une prise nocturne du standard de traitement contre aucun patient avec ADV7103.

Tableau 9 : Prise du médicament durant la nuit dans l'étude B21CS

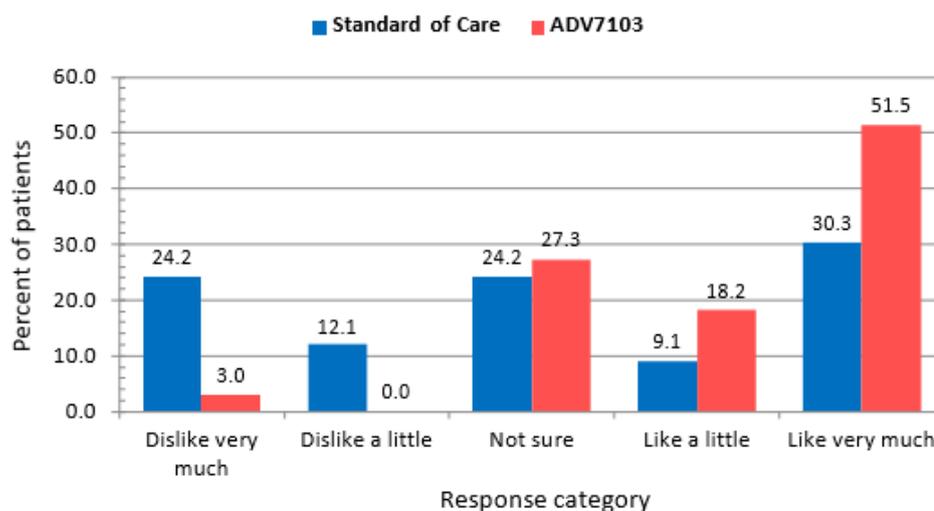
	SoC (N=37)	ADV7103 (N=32)
Number (%) of patients where treatment was recorded 'night time' at least once^a		
Overall	12/37 (32.4)	0/32
Adults	2/7 (28.6)	0
Adolescents	2/10 (20.0)	0
Children	6/15 (40.0)	0
Infants	2/5 (40.0)	0

^a includes 2 patients for whom 'additional' recorded between evening and morning time-points so assumed night time

Source : Advicenne

Les tests de palatabilité menés lors de l'étude B21CS ont montré une meilleure acceptation d'ADV7103 vs le standard de traitement. 51,5% des patients traités avec ADV7103 ont apprécié le goût du médicament contre 30,3% des patients sous standard de traitement. Dans le même temps, seuls 3 % des patients n'ont pas aimé le goût d'ADV7103 contre 36,3% des patients traités par le standard de traitement. Ces résultats semblent confirmer l'expertise pédiatrique ciblée sur la palatabilité et plus largement sur l'acceptabilité du médicament développé par Advicenne.

Figure 10 : Résultats de palatabilité de l'étude B21CS



Source : Advicenne

Tableau 10-1 Palatabilité

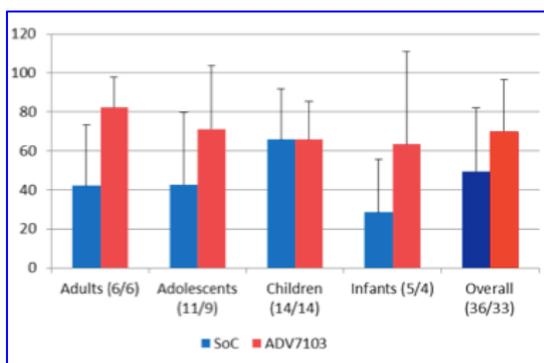
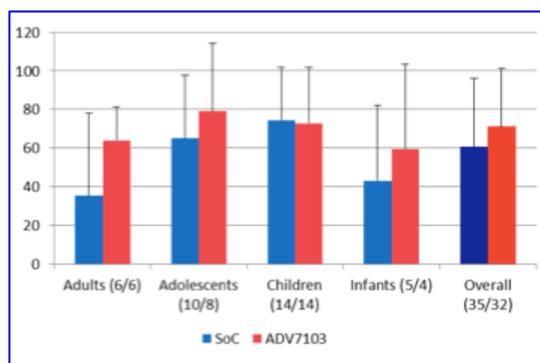


Tableau 10.2 Facilité d'administration



Source : Advicenne

Les résultats en termes de sécurité d'emploi et de tolérance sont convaincants. Sur le plan de la sécurité d'emploi, la proportion de patients ayant subi au moins un effet indésirable lié au traitement lors de la PE I (standard de traitement) a été de 19,4% (7 patients sur les 36 traités) contre 18,8% (6 patients sur les 32 traités) lors de la PE III (patients recevant ADV7103). Aucun effet indésirable grave n'a été constaté dans les 2 bras. Cependant, même si les proportions sont proches, il convient de noter une plus faible proportion de troubles gastro-intestinaux dans le bras ADV7103 (3,1% contre 13,9% dans le groupe traité par le standard de traitement). Sur les 5 patients traités avec le standard de traitement ayant déclaré un effet indésirable gastro-intestinal, on a observé 2 effets indésirables d'intensité modérée et 3 effets indésirables légers. Aucun des 4 patients qui ont poursuivi jusqu'à la PE III et ont reçu ADV7103 (1 patient n'a pas poursuivi l'étude) n'a déclaré d'effets indésirables gastro-intestinaux. Seulement 1 patient traité par ADV7103 a déclaré un effet indésirable gastro-intestinal d'intensité légère.

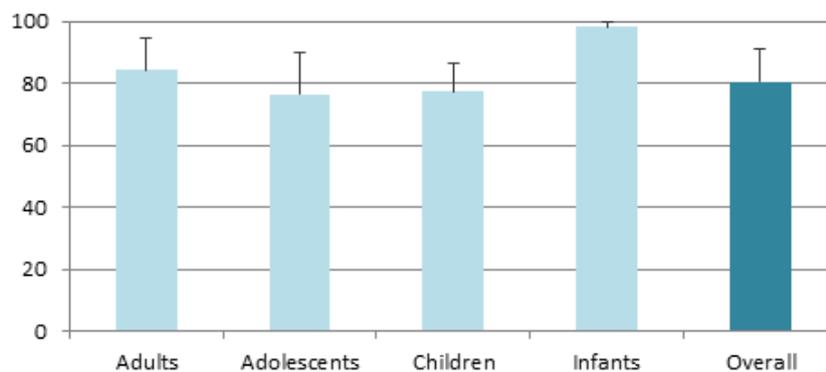
Tableau 10 : Effets indésirables gastro-intestinaux déclarés lors de l'étude B21CS

Treatment	Subject number	Age category	PT	Reported term	Severity
SoC	012001	adult	Abdominal Pain	Bellyache	moderate
SoC	001002	adolescent	Abdominal Pain	Abdominal Pain	mild
SoC	003001	adolescent	Abdominal Pain	Abdominal Pain	moderate
SoC	005003	infant	Diarrhea	Loose stools	mild
SoC	007001	adult	Abdominal distension	Bloating	mild
ADV7103	013003	child	Abdominal Pain	Abdominal Pain	mild

Source: Draft Listing 16.2.7-1.1

Source : Advicenne

Les résultats positifs sur le plan de l'efficacité et de la tolérance d'ADV7103 ont eu une incidence sur la qualité de vie des patients avec une amélioration très nette de celle-ci observée dans toutes les classes d'âge.



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B22CS

Sur le plan réglementaire, l'objectif principal de l'étude B22CS était de s'assurer de la sécurité d'emploi d'ADV7103 (définie par le nombre/proportion de sujets présentant des événements indésirables pendant toute la durée de l'étude, incluant l'incidence et la sévérité des événements indésirables). Mais d'autres paramètres ont été mesurés lors de cette étude B22CS (efficacité sur la bicarbonatémie, observance, qualité de vie, remodelage osseux notamment).

Les résultats de l'analyse intermédiaire menée après 6 mois de suivi de tous les patients ont été présentés lors du rassemblement annuel 2017 de la Société Américaine de Néphrologie (*American Society of Nephrology*). Les résultats ont confirmé l'excellent profil de sécurité d'ADV7103 (seulement 11% des effets indésirables observés étaient possiblement liés au traitement, ils étaient tous d'intensité légère) ainsi que son efficacité à 6 mois (79% des patients traités par ADV7103, 2 fois par jour, avaient une bicarbonatémie supérieure à 21mEq). Les doses individuelles d'ADV7103 ont varié de 1,3 à 7,2 mEq/kg/jour.

Selon une échelle visuelle analogue allant de 0 (aucune amélioration) à 100 % (amélioration tangible), les patients et/ou leurs parents étaient dans l'ensemble très satisfaits d'ADV7103. Le passage d'un traitement standard à ADV7103 a en moyenne amélioré la qualité de vie des patients de 80,5 %. Selon la tranche d'âge, cette amélioration a varié de 76 à 98 %.

En juillet 2018, la Société a annoncé les résultats préliminaires (résultats recueillis sur 90% des patients, à 6, 12, 18 et 24 mois) de l'étude B22CS. Les résultats obtenus ont confirmé l'efficacité et la sécurité d'emploi d'ADV7103 après 24 mois de traitement (avec seulement 15% des patients ayant présenté des effets secondaires de nature digestive considérés comme liés au produit, qualifiés de légers pour trois sujets et moyen pour un sujet).

Les résultats finaux ont confirmé les données préliminaires obtenues précédemment avec 16,7% des patients ayant présenté des effets secondaires de nature digestive considérés comme liés au produit, tous d'intensité légère à modérée. Après 24 mois de traitement, l'observance a été >75% chez 80% des patients. Différents paramètres comme la qualité de vie des patients et parents ainsi que l'acceptance du traitement, ont été étudiés au travers de l'utilisation d'une échelle visuelle analogue. Les résultats ont montré à 24 mois une amélioration très nette de ces paramètres en faveur d'ADV7103. Les résultats définitifs de cette étude B22CS font partie du module clinique du dossier d'AMM soumis auprès de l'EMA.

De plus, afin de mieux documenter la prise en charge des patients atteints d'ATRD, la Société a annoncé en mai 2018 la signature d'un partenariat avec la Société Européenne de Néphrologie Pédiatrique (l'European Society for Paediatric Nephrology : ESPN). Cette collaboration, d'une durée initiale de 3 ans, permettra de recueillir des données sur ATRD en Europe. Cette collaboration sera marquée par l'ouverture d'une enquête sur la prise en charge de l'ATRD en Europe (couvrant en particulier les 5 plus gros pays européens) et d'un registre recueillant les données de vie réelle sur le long terme de 400 patients, souffrant essentiellement de formes génétiques de la maladie, formes les plus sévères. Cette base de données offrira une visibilité accrue aux professionnels sur les parcours des patients, le diagnostic, les traitements alternatifs employés et les complications de l'ATRD. Les données réunies ont fait l'objet de publications à l'attention de la communauté médicale.

Ci-dessous une liste des principales publications en 2020 actualisée à la date de ce document :

Guittet C, Roussel-Maupetit C, Manso-Silvan MA, et al. (2020) "Innovative prolonged-release oral alkalinising formulation allowing sustained urine pH increase with twice daily administration: randomised trial in healthy adults." *Sci Rep.* 10(1): 13960

Torregosa Prats JV, Santos Rodríguez F, González Parra E, et al. "Acidosis tubular renal distal (ATRD): aspectos epidemiológicos, diagnósticos, de seguimiento clínico y terapéuticos. Resultados de una encuesta a un colectivo de nefrólogos" *Nefrologia.* (in press, available online)

Bertholet-Thomas A, Guittet, C, Manso-Silvan MA, et al. (2021) "Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments." *Pediatr Nephrol.* 36:83–91

Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. (2021) "Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis." *Pediatr Nephrol.* 36:1765-1774

ADV7103 : stratégie règlementaire

La Société a consulté l'EMA (« *Scientific Advice* ») pour recueillir sa position sur ce programme clinique. En février 2013, la Société a reçu une opinion de l'EMA (Comité du médicament, CHMP). En 2014, la Société a reçu une opinion positive de l'EMA (Comité pédiatrique, PDCO) pour le PIP d'ADV7103, un prérequis au dépôt d'une future demande d'autorisation de mise sur le marché du produit. Ce PIP a été modifié en 2016, puis en 2018.

En juin 2017, à la suite de l'opinion positive émise par le COMP (Comité des médicaments orphelins) lors de sa réunion mensuelle de mai, Advicenne a obtenu la désignation de maladie orpheline pour ADV7103 dans l'indication suivante : traitement de l'acidose tubulaire rénale distale.

Sur la base des résultats de l'étude clinique de phase III (B21CS et son extension B22CS) chez l'adulte et l'enfant, et en s'appuyant sur l'étude précédente de phase I, Advicenne a soumis auprès du CHMP une demande d'AMM pour le traitement de l'ATRD en Europe. Cette soumission a été faite dans le cadre d'une procédure centralisée européenne. La Société a reçu une opinion positive du CHMP (Comité du médicament) de l'EMA en décembre 2020 et obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission Européenne en mai 2021. Cette autorisation a été complétée d'une autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni délivrée en juillet 2021.

À la suite des demandes de médecins aux autorités de santé locales, la Société a mis à disposition son candidat-médicament ADV7103 sous un statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (initialement

Nominative en France mais qui est devenu « de cohorte » en mars 2020) à certains patients en France, Suède, Danemark, Espagne et au Royaume-Uni. Avec l'obtention de l'AMM, le produit est désormais en post-ATU en France.

Développement d'ADV7103 aux Etats-Unis : lancement du programme clinique de phase III (étude ARENA-2)

La prévalence de la maladie étant comparable entre l'Europe et les Etats-Unis, la Société estime que le potentiel de marché de l'ATRd en Amérique du Nord est important et constitue pour ADV7103 la poursuite naturelle de son développement.

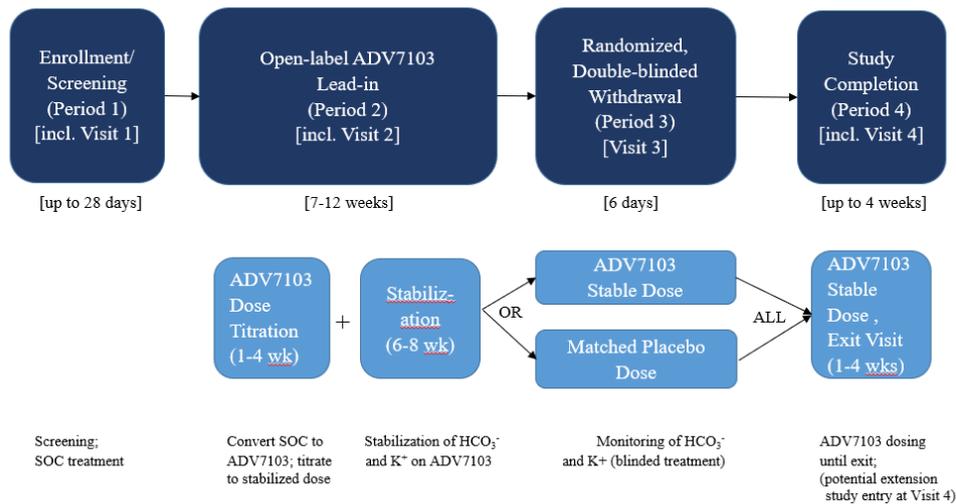
La Société a initié ses discussions avec la « *Food and Drug Administration* » (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de démarrer un essai clinique chez les patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale. Une première interaction, sous la forme d'un pre-IND meeting, s'est tenue fin 2015. En s'appuyant sur les études déjà menées en Europe, la Société a poursuivi ses discussions au 3^{ème} trimestre 2017 avec l'autorité de santé réglementaire aux Etats-Unis (FDA).

Le 5 septembre 2018 la Société a annoncé que la FDA avait approuvé sa demande de statut d'Investigational New Drug (IND) pour l'ADV7103. Cette approbation permet à la Société d'initier officiellement l'essai clinique pivot de phase III, ARENA-2 (information disponible sur le site www.clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03644706), ciblant ATRd aux Etats-Unis. Parallèlement à ses efforts sur les Etats-Unis, la Société a annoncé le 15 octobre 2018 avoir reçu, de la part du Bureau des Essais Cliniques de Santé Canada, une Lettre de Non-Objection lui permettant d'étendre son étude pivot de phase III ARENA-2 dans ATRd au Canada.

ARENA-2 est une étude clinique pivot de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle qui devrait inclure environ 40 patients aux Etats-Unis et au Canada. La puissance statistique de cette étude est de 90%. L'objectif principal est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ADV7103 contre placebo dans la prévention du développement d'une acidose métabolique chez les enfants (âgés de 6 mois à 18 ans) et adultes (entre 18 et 65 ans) atteints d'ATRd primaire.

Le recrutement du premier patient de cette étude de phase III a eu lieu au cours du troisième trimestre 2019. La pandémie de COVID-19 nous a amené à suspendre l'étude temporairement. Compte tenu de la difficulté du suivi des patients à l'hôpital dans cette période, la Société a obtenu un ajustement du protocole en vue de pouvoir suivre les patients à domicile. La Société finalise les éléments techniques nécessaires à ces ajustements et examine le calendrier de reprise du recrutement. Pour rappel, dans le protocole actuel, la FDA a souhaité que le recrutement des patients se fasse par groupes d'âge en commençant par les patients adultes. Le protocole validé par la FDA prévoit qu'un minimum de 4 patients par tranche d'âge soit recrutés dans les groupes suivants : 6 mois - 23 mois; 2-11 ans, et ≥ 12 ans. Les patients recrutés dans cette étude pourront ensuite intégrer une étude de suivi sur le long-terme (similaire à l'approche en Europe avec l'étude B22CS) afin de s'assurer de la sécurité d'emploi d'ADV7103.

Protocole de l'étude ARENA-2:



5.1.2.2 Développement d'ADV7103 dans la cystinurie

Pour les raisons expliquées ci-dessous, il y a un fort rationnel pour utiliser ADV7103 dans une seconde indication : la cystinurie.

La cystinurie est une maladie rare liée à une anomalie du transport des acides aminés dans le tubule rénal, caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine.

La cystinurie est une maladie héréditaire fréquente affectant une personne sur 7 000 en Europe. Au cours de la cystinurie, il existe à la fois des anomalies rénales et intestinales de transfert membranaire. Normalement la cystine filtrée est presque entièrement réabsorbée par le tube proximal, moins de 80 μmol (20 mg) étant éliminé par 24 heures. Chez le malade cystinurique, on observe un trouble de réabsorption de la cystine au niveau de la bordure en brosse. La formation des cristaux et des calculs de cystine est essentiellement dépendante de la sursaturation des urines en cystine.

Elle se développe à tout âge mais les calculs de cystine apparaissent généralement au cours des 20 premières années (en moyenne vers 15 ans). Les deux sexes sont atteints de manière égale. Néanmoins, les garçons sont en général plus gravement atteints, avec des calculs rénaux plus fréquents avant 3 ans. Le risque de formation de calculs est de plus de 50% sur toute la vie. La lithiase est bilatérale dans plus de 67% des cas. La lithiase cystinique est récidivante avec un taux de récurrence plus élevé chez l'homme que chez la femme (Bouzidi et Daudon, 2007).

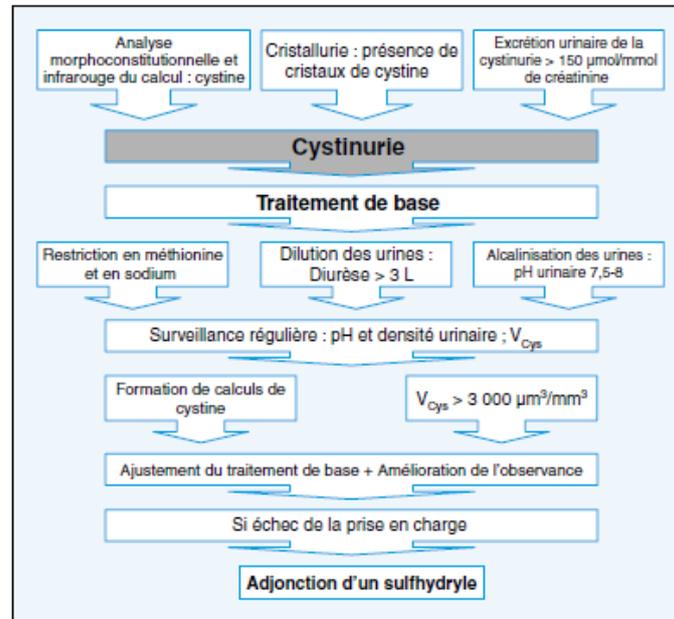
L'évolution spontanée est marquée par la survenue fréquente d'émissions calculeuses ou d'accidents obstructifs rendant nécessaires des interventions chirurgicales itératives et mutilantes pouvant conduire à terme à une insuffisance rénale chronique. Après 15 à 20 ans de suivi, environ 20% des malades ont une pyélonéphrite chronique, 10% ont bénéficié d'une néphrectomie unilatérale et moins de 5% sont en dialyse.

En dehors du régime alimentaire (limitation des aliments riches en méthionine), l'objectif du traitement est de maintenir les urines sous-saturées pour la cystine. Pour cela il faut :

1. abaisser la concentration urinaire de cystine par un régime pauvre en méthionine et hyposodé et la dilution des urines (une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte est recommandée pour réduire l'osmolalité de la cystine urinaire) ;

2. augmenter la solubilité de la cystine (élever le pH urinaire au-dessus de 7) par une alcalinisation : la solubilité de la cystine augmente rapidement lorsque le pH dépasse 7,6 d'où l'intérêt d'alcaliniser les urines ; et
3. transformer la cystine en un composé plus soluble par des radicaux sulfhydrides (thiols).

Figure 11 : Algorithme de diagnostic et traitement de la cystinurie



Source : Publication H. Bouzidi et M. Daudon, *Ann Biol Clin*, vol. 65, n° 5, septembre-octobre 2007

Développement clinique

Sur la base de l'étude clinique de phase I B03CS menée chez le volontaire sain qui a démontré la sécurité d'emploi d'ADV7103, Advicenne a estimé être en mesure d'initier une étude de phase II/III dans la cystinurie.

A ce titre, l'ANSM (France) a délivré fin avril 2018 une autorisation sur le protocole de la phase II/III. Cette autorisation a été suivie de celle obtenue auprès de l'agence belge du médicament en août 2018. Le programme clinique intitulé CORAL inclut, tout comme pour la ATRd, plusieurs études : l'étude principale B12CS et B13CS (cette dernière étude ne concerne que les jeunes enfants âgés de 6 mois à 5 ans inclus) ainsi qu'une étude d'extension B14CS pour évaluer la sécurité d'emploi d'ADV7103 sur le long-terme (52 et 78 semaines). Les critères primaire et secondaire d'efficacité proposés par la Société incluent notamment le maintien de la valeur du pH urinaire stable > 7. Cette étude clinique a été initiée et les premiers patients recrutés mais compte tenu de la crise sanitaire, elle a été définitivement arrêtée. Le protocole de l'étude CORAL est en cours de révision afin de voir dans quelle mesure il était possible de le modifier afin d'optimiser le déroulement de cette étude et le recrutement des patients, en tenant compte de l'impact de la pandémie de COVID-19.

Tout comme pour l'ATRd, Advicenne a reçu en 2014 une opinion positive de l'EMA (Comité pédiatrique, PDCO) pour le PIP d'ADV7103 dans la cystinurie. Ce PIP a été modifié en 2018.

La Société a obtenu de l'agence européenne la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie en décembre 2019.

La Société a soumis auprès de la FDA un dossier pour obtenir la désignation maladie orpheline pour ADV7103 dans le traitement de la cystinurie.

La Société entend discuter avec la FDA pour initier un développement clinique aux Etats-Unis dans la cystinurie en prenant en compte les enseignements de l'étude dans l'ATRd.

Marché et concurrence

Il existe actuellement très peu de médicaments indiqués dans le traitement de la cystinurie. En France, deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la cystinurie en 2^{ème} ligne, soit après l'échec des agents alcalinisants utilisés en traitement de 1^{ère} ligne : Acadione[®] (tiopronine) et Trolovol[®] (D-Pénicillamine). Aux Etats-Unis d'Amérique, la tiopronine est commercialisée sous la dénomination Thiola[®] par la société Retrophin. Lors du lancement commercial de Thiola[®] par Retrophin, cette dernière avait déployé une force de vente de 16 personnes qui fut étendue au 1^{er} juillet 2015 à 24 vendeurs (ou « reps »). En 2020, le chiffre d'affaires de Thiola[®] s'est élevé à \$108,9m, en progression de 13.8% par rapport à 2019 où Thiola[®] atteignait \$ 95,6m de chiffre d'affaires contre \$ 89,2m en 2018 (soit une progression de 7.25%). En 2018, Retrophin a soumis auprès de la FDA une demande d'AMM pour une nouvelle formulation pharmaceutique de Thiola[®] : formulation à libération prolongée ayant pour objectif de réduire le nombre de comprimés administrés par jour. Cette demande a été acceptée par l'agence américaine en novembre 2018 et cette nouvelle formulation, Thiola[®] EC a été approuvée par la FDA le 28 juin 2019. Cette nouvelle formulation Thiola[®] EC n'est pas approuvée en Europe.

La D-Pénicillamine et la tiopronine sont tous deux des chélateurs de la cystine susceptibles de limiter sa cristallisation dans les urines et ainsi prévenir la récurrence lithiasique. Ces deux médicaments ont une structure chimique et un mécanisme d'action similaires.

Dans la mesure où les effets indésirables nombreux, gênants et/ou graves de la tiopronine limitent sa prescription, le besoin médical n'est que partiellement couvert, notamment en pédiatrie où la composition, le dosage et la forme pharmaceutique du seul chélateur disponible ne sont pas adaptés à l'usage pédiatrique. Acadione[®] contient dans ses excipients un perturbateur endocrinien (phtalates) en quantités supérieures au seuil admissible. En conséquence, son utilisation est déconseillée chez l'enfant. On retrouve les mêmes inconvénients avec Trolovol[®]. La forme pharmaceutique de cette spécialité (comprimé dosé à 300 mg) peut ne pas convenir pour les enfants de moins de 6 ans et les enfants de faible poids à cause de son dosage élevé et du risque de fausse route. De plus, le profil de tolérance de la D-Pénicillamine paraît moins favorable que celui de la tiopronine (Acadione[®]) déjà qualifié de médiocre.

Les effets secondaires observés sont divers et parfois graves (intolérance gastro-intestinale, stomatite, rash cutané, pemphigus, arthralgies, polymyosite, protéinurie, syndrome néphrotique, thrombopénie, voire aplasie médullaire), ce qui impose une surveillance médicale et biologique régulière (protéinurie, hémogramme).

Dans la même indication (en 2^{ème} ligne), on trouve une molécule en développement appartenant aux dérivés thiols (proches de Thiola[®]/Acadione[®]) : en 2017, la société Revive Therapeutics a annoncé

l'initiation d'une étude de phase 2 avec son produit REV-004 (bucillamine) dans la cystinurie. Il semble que cette étude a été arrêtée (www.clinicaltrials.gov).

Selon les informations disponibles, la prévalence en Europe est de 1/7 000 soit environ 70 000 patients (Orphanet) et la prévalence aux Etats-Unis se situe entre 1/10 000 (NORD cystinuria) et 1/15 000 *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7:19) soit entre 20 000 et 30 000 patients.

5.1.3 Commercialisation des médicaments dont Sibnaya

La Société a montré au cours des dernières années sa capacité à commercialiser en France deux médicaments développés par des tiers dans le domaine de la neurologie, Levidcen® et Likoza® (en post-Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU). De plus, après avoir conduit et achevé le développement clinique du candidat-médicament ADV6209 (Ozalin®), elle a cédé à la société Primex Pharmaceuticals en 2016 cette formulation pédiatrique destinée à la sédation modérée avant une procédure thérapeutique ou diagnostique et à la prémédication anesthésique chez l'enfant de 6 mois à 17 ans. La Société a obtenu la première notification positive pour ADV6209 (Ozalin®) en septembre 2018 et le produit a été approuvé dans de nouveaux pays européens début 2020. Le produit a été lancé commercialement par Primex ou ses partenaires dans certains pays dont le Royaume-Uni. Pour faciliter l'accès d'ADV6209 (Ozalin®) dans certains territoires, Primex a signé des accords avec des distributeurs locaux comme POA Pharma (Danemark, Finlande, Norvège, Suède), Nordic Pharma (France) ou Sintetica pour le Royaume-Uni.

Même si Advicenne dispose depuis 2013 d'un statut d'établissement pharmaceutique lui permettant de distribuer les médicaments sous licence et de déposer des dossiers d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) offrant un accès plus précoce au marché et de commercialiser les produits de son portefeuille en France, la Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats pour commercialiser ses futurs médicaments dont Sibnaya.

Ainsi, pour la commercialisation de Sibnaya pour l'indication ATRd, en Europe, la Société a fait le choix de conclure des accords de distribution avec des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires. A la date du présent document, aucun accord de commercialisation n'a encore été conclu. Les partenaires recherchés sont généralement sélectionnés en fonction de leur implantation sur le marché de la néphrologie et/ou des indications orphelines,

En parallèle, lors du développement de Sibnaya, la Société a engagé un certain nombre d'actions pour favoriser l'adoption d'ADV7103 après l'obtention de son AMM. Advicenne est en contact régulier avec les associations de patients quand elles existent (association AIRG par exemple), les centres de référence (centres appartenant au réseau MARHEA comme les centres de référence *Nephrogones* ou SORARE, filière ORKID), les leaders d'opinion et les experts de la communauté scientifique et académique.

A titre d'exemple en 2014, Advicenne a apporté son soutien financier à l'AIRG pour rédiger un livret sur la cystinurie destiné aux patients et leurs familles. Il est possible de télécharger ce petit livret à l'adresse suivante : www.sfndt.org. L'objectif était que ce livret puisse être distribué à tous les médecins spécialisés dans cette maladie et aux patients cystinuriques français. La collaboration avec AIRG s'est poursuivie en 2017/2018 sous différentes formes.



La Société a conclu des partenariats avec différentes sociétés savantes ou associations de patients pour améliorer la connaissance et la prise en charge de la pathologie aux Etats-Unis, et notamment avec la National Kidney Foundation (NKF), la American Kidney Fond (AKF) et la National Organization for Rare Disorders (NORD) aux Etats-Unis, et en Europe avec la ESPN (European Society of Paediatric Nephrology) et le ERKnet (European Rare Kidney Disease Reference Network) pour la mise en place de registres afin d’obtenir des données de vie réelle.

Advicenne a été amenée à discuter et négocier le prix et le remboursement de deux médicaments : Levidcen® et Likozam®. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l’une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des médicaments de la Société dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Dans le cadre des discussions potentielles de partenariats qu’elle pourrait être amenée à conduire, il est possible que, afin de convaincre ces partenaires, la Société doive mener des analyses pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la valeur économique du candidat-médicament, outre les coûts requis pour obtenir les approbations réglementaires requises.

Distribution

Advicenne commercialisera ses produits par l’intermédiaire de partenaires déjà établis dans le domaine de la néphrologie. Un modèle commercial via des partenaires permet à la Société de confier ses produits à une force de vente déjà bien intégrée au sein de la communauté de la néphrologie et donc de pénétrer les marchés à une vitesse accélérée. La Société profitera des relations existantes des distributeurs avec de grands comptes et des organismes de financement ou sociétés d’assurance. Les partenaires seront responsables de la pharmacovigilance, de la distribution auprès des hôpitaux et des pharmacies, la formation des professionnels au médicament ainsi que les ventes et le marketing. Lorsque cela sera possible, la Société validera son choix auprès de leaders d’opinion locaux qui possèdent une bonne connaissance des partenaires commerciaux, gage de sérieux.

Conformément aux pratiques en vigueur dans le secteur, il sera demandé un engagement très fort des partenaires (engagements d’objectifs de vente). Un manquement de l’objectif donne en règle générale un droit de renégociation du contrat et de l’exclusivité de la part de la Société.

5.2 Principaux marchés

5.2.1 Les médicaments pédiatriques

50% des patients affectés par les maladies orphelines étant des enfants, l'approche pédiatrique est une donnée importante à prendre en compte dans le développement de médicaments orphelins.

De manière générale, le problème de la prescription hors AMM chez l'enfant est régulièrement évoqué depuis de nombreuses années. En Europe, où la population pédiatrique (moins de 18 ans) représente plus de 100 millions d'individus, soit 20% de la population totale, plus de 50% des médicaments prescrits aux enfants et adolescents n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation d'administration spécifiques à ces classes d'âge. Ces médicaments sont prescrits en dehors du cadre de l'AMM, c'est-à-dire dans une indication, une posologie, avec une forme galénique ou à un âge différent de ceux précisés dans l'AMM, en extrapolant à partir des données disponibles chez l'adulte, et sans que des essais cliniques spécifiques chez l'enfant aient été conduits.

Toute la difficulté du médicament pédiatrique est qu'il s'adresse à une population non homogène qui a d'ailleurs été classée en cinq catégories en fonction des différents stades de développement de l'enfant (EMA, guideline CPMP/ICH/2711/99) :

- prématuré
- nouveau-né de 0 à 27 jours
- tout petit enfant de 1 mois à 23 mois
- enfant de 2 à 11 ans
- adolescent de 12 à 16 ou 18 ans

Si la classe des adolescents se rapproche de l'adulte, les enfants en particulier âgés de moins de 6 ans mais aussi ceux de moins de 11 ans, peuvent avoir des besoins très spécifiques en matière de dosage ou de mode d'administration.

Dans de nombreux pays, le dispositif législatif et réglementaire permet de pallier en partie le manque de spécialités disponibles et adaptées, en autorisant les pharmaciens hospitaliers ou officinaux à réaliser des préparations spécifiques. En France, le législateur a notamment défini les préparations réalisées à petite échelle à l'hôpital : les préparations hospitalières (PH) (article L.5121-1 du Code de la Santé Publique).

Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage au sein de chaque établissement considéré. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les préparations sont réalisées soit juste avant leur utilisation sur prescription pour un patient déterminé, soit à l'avance pour plusieurs patients. Elles sont dans ce cas stockées puis délivrées sur prescription médicale. Elles peuvent enfin être préparées sur la base d'une formule standardisée publiée dans le Formulaire national, stockées et délivrées sur conseil du pharmacien.

Les conditions de réalisation de ces préparations respectivement magistrales, hospitalières, et officinales doivent respecter les Bonnes Pratiques de Préparations sous la responsabilité partagée du pharmacien qui les délivre et du prescripteur le cas échéant. En raison de la particularité de la population pédiatrique, la vigilance vis-à-vis de la sécurité et de la qualité du médicament pédiatrique doit être optimale. La sécurité des excipients doit faire l'objet de travaux de recherches publiés dans des articles scientifiques faisant office de référence pour les autorités de santé. Les nouveau-nés et les nourrissons sont particulièrement concernés par cette contrainte, d'autant plus que les formes qui leur sont administrées

sont souvent liquides et nécessitent la mise en œuvre d'excipients susceptibles de soulever des problèmes de sécurité.

Il est à noter que l'existence de préparations hospitalières (PH) est une spécificité française, cette catégorie n'étant pas visée dans la législation communautaire. Les réflexions conduites entre les différents Etats membres au regard de l'harmonisation européenne des préparations à petite échelle sont fondées sur la base d'études comparatives prenant en compte leur qualité, leur procédé de préparation, leurs conditions de stockage et de sous-traitance et en premier lieu leur intérêt thérapeutique.

Depuis 2004, les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé sont tenus de déclarer à l'ANSM les PH qu'ils réalisent, le contenu de ces déclarations étant fixé par arrêté ministériel. Le bilan de ces déclarations fait l'objet d'un rapport publié par l'ANSM. Les rapports publiés montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique et qu'elles progressent en nombre : de 40 % des préparations hospitalières déclarées en 2004 à 51 % en 2010 et ce malgré une chute du nombre total de préparations hospitalières déclarées sur la même période. De plus, les dix premières préparations déclarées en volumes sont des formes pharmaceutiques sèches (gélules principalement). Dans son rapport de 2010, l'ANSM mentionnait que « 68 PH ont été jugées « indispensables » pour tout ou partie des indications et/ou des dosages déclarés à la date du présent rapport ». Parmi ces 68 PH indispensables, la majeure partie concerne des préparations pédiatriques.

Les acidoses métaboliques (indication ciblée par ADV7103) sont l'une des indications pour lesquelles il n'y a pas de traitement ayant reçu une AMM. A ce titre, des PH à base de bicarbonate de sodium sont autorisées car évaluées comme indispensables dans la prise en charge de la pathologie.

Tableau 1 : Liste des PH indispensables: bicarbonate de sodium

ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation ⁽¹⁾	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Arginine (chlorhydrate)	Solution pour perfusion 6,25 % (m/V) AP-HP	<ul style="list-style-type: none"> Exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH) Traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère. 	<ul style="list-style-type: none"> exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH) traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère. 	« Indispensable » dans les situations où la spécialité L-Arginine hydrochlorid baxter 21%, solution injectable, disponible dans le cadre d'ATU, n'est pas adaptée.
Azathioprine	Gélule de 12,5 mg, 15 mg	<ul style="list-style-type: none"> Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn) 	<ul style="list-style-type: none"> Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn) 	« Indispensable »
Béthanéchol	Comprimé de 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> Reflux gastro-oesophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> Reflux gastro-oesophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles 	« Indispensable »
Bétaxolol	Gélule de 0,5 mg à 8,75 mg	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle et traitement préventif des crises d'angine de poitrine survenant à l'effort Test au betaxolol (test de stimulation endocrinien) permettant de connaître la réponse de l'antéhypophyse pour la sécrétion d'hormone de croissance 	<ul style="list-style-type: none"> Exploration de l'axe somatotrope chez l'enfant 	« Indispensable »
Bicarbonate de sodium	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	<ul style="list-style-type: none"> Correction des troubles ioniques avec acidose En association avec le méthotrexate (risque d'acidose) dans des protocoles de chimiothérapie Correction d'une hyponatrémie par voie orale Alcalinisant Corrections des acidoses métaboliques aiguës et chroniques Insuffisance rénale chronique Acidose métabolique (dysfonctionnement rénal, dialyse) Tubulopathie : perte de sodium et/ou bicarbonate 	<ul style="list-style-type: none"> Corrections des acidoses métaboliques chroniques 	« Indispensable »

Source : ANSM, Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières, Juillet 2010

Par ailleurs, une enquête effectuée fin 2011 auprès de 1 320 officinaux, met en évidence qu'une grande partie des préparations magistrales réalisées par les pharmaciens d'officine sont également à visée pédiatrique en sortie d'hospitalisation.

L'Académie Nationale de Pharmacie a émis en juin 2012 des recommandations pour promouvoir les médicaments pédiatriques. L'Académie a notamment formulé des recommandations sur le développement galénique du médicament pédiatrique :

- « *Encourager les efforts de mise au point de formes galéniques adaptées et/ou de conditionnement nouveau en acceptant systématiquement d'attribuer une ASMR (amélioration du service médical rendu) et/ou un SMR (service médical rendu) supérieur, accompagné d'un prix en adéquation avec l'amélioration développée* ».
- « *Développer les tests de palatabilité (palatable se dit d'un produit qui procure une sensation agréable lors de sa consommation orale en tout point de vue, texture, goût, etc...) pour une meilleure évaluation de l'acceptabilité des formes pédiatriques par les bébés et jeunes enfants* ».

Dans le domaine des pathologies rénales, et en particulier dans les tubulopathies, les préparations hospitalières ont de nombreux désavantages :

- hétérogénéité des agents utilisés, par exemple dans l'ATRD, divers agents alcalinisants sont souvent donnés en association avec d'autres produits tel que du potassium liquide, qui cause beaucoup d'effets secondaires ;
- absence de contrôle de la qualité pharmaceutique du produit : risque de sur ou sous-dosage ou d'une mauvaise stabilité ;
- risque de contamination lors de la fabrication ;
- risque d'erreur humaine sur les dosages lors de la fabrication ;
- masquage de goût souvent aléatoire ;
- absence de forme à libération prolongée entraînant la multiplication des prises dans la journée voire la nuit source d'une mauvaise observance ;
- forme à libération immédiate entraînant potentiellement une mauvaise tolérance gastro-intestinale ; et
- impossibilité de produire à « grande échelle » dans les pharmacies hospitalières un produit de qualité pharmaceutique.

Dynamique du marché pédiatrique

La croissance du marché des produits pharmaceutiques pédiatriques est alimentée à la fois par l'emploi de principes actifs déjà utilisés dans différents domaines thérapeutiques chez l'adulte et qui sont bien documentés en termes de sécurité et de mécanisme d'action, et par la mise au point de nouveaux principes actifs développés spécifiquement pour les maladies pédiatriques. De plus, la combinaison de ces principes actifs avec des systèmes d'administration améliorés ou avec de nouvelles formulations est un facteur déterminant dans le développement de produits pédiatriques. Le succès d'un produit pédiatrique réside dans l'efficacité de l'administration du principe actif, évaluée en termes de résultat thérapeutique, de sécurité et de confort du patient.

Un intérêt croissant est par ailleurs accordé par les agences réglementaires en Europe au développement et à l'amélioration des technologies d'administration des traitements pédiatriques afin d'en augmenter l'efficacité, la tolérance et le profil de sécurité pour le patient pédiatrique. Le Règlement n°1901/2006

du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour principaux objectifs :

- faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique,
- améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Les principales mesures du Règlement européen pédiatrique sont les suivantes :

- obligation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour tout nouveau médicament au PedCO de l'EMA avec un système de récompenses financières pour les firmes pharmaceutiques s'engageant à développer des médicaments adaptés à la population pédiatrique ;
- soutien au développement d'un Réseau Européen (*European Paediatric Network*) d'Investigation Clinique dans le domaine des médicaments pédiatriques ; et
- amélioration de l'accès du public à diverses informations sur les thérapeutiques en pédiatrie, avec mise en place de deux bases de données : Eudrapharm (base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe) et EUDRACT.

Un Plan d'Investigation Pédiatrique doit être soumis par le laboratoire pharmaceutique en vue de toute nouvelle demande d'AMM, ou lorsque pour un produit autorisé une modification de l'AMM est proposée (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration). Le laboratoire doit détailler le programme de développement (notamment les essais cliniques) envisagé pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âge pédiatriques. Il doit aussi spécifier les mesures envisagées pour adapter la formulation du produit en vue d'améliorer sa sécurité, son efficacité, son acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge (par exemple mise au point d'une nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveau-nés). Il peut en outre mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.

Une demande de dérogation est prévue par le Règlement européen pour les médicaments n'ayant pas d'intérêt chez l'enfant (par exemple pour les pathologies existant uniquement chez l'adulte), ainsi qu'un report du programme de développement du produit en pédiatrie. Dans les deux cas, des justifications doivent être explicitées dans le Plan. Le Plan d'Investigation Pédiatrique doit être approuvé, avec ou sans modifications, par le Comité Pédiatrique de l'EMA dans un délai de 2 mois après soumission.

Lors de l'évaluation d'une nouvelle demande d'AMM, la concordance entre les données pédiatriques fournies et celles initialement approuvées dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique, est évaluée par l'autorité compétente (le PDCO réalise un Compliance Check au préalable avant le début réel de l'examen de la demande d'AMM par le CHMP permettant de valider la recevabilité du dossier, cette procédure peut retarder le début de l'examen de la demande d'AMM par le Comité du médicament CHMP).

En cas de validation, les informations scientifiques concernant l'usage en pédiatrie sont indiquées dans les documents de l'AMM (exemple : indication thérapeutique, posologie chez l'enfant, précautions d'emploi particulières...).

Dans le cadre de sa stratégie clinico-réglementaire et afin de satisfaire aux exigences de l'agence européenne, Advicenne a soumis deux PIP auprès de l'EMA en 2013 pour ADV7103 dans l'ATRD et la cystinurie. Après examen par le PDCO de la demande effectuée par la Société, l'agence européenne a validé ces deux PIP en octobre 2014 (EMA-001357-PIP01-12 & EMA-001535-PIP01-13). Le PIP de l'ATRD a été amendé en 2016 puis en 2018.

5.2.2 Les médicaments orphelins

La Société concentre ses efforts sur le développement de candidat-médicaments dans les maladies rares en néphrologie. L'EMA a ainsi accordé le statut de médicament orphelin (« *Orphan Drug Designation* ») à ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD) et dans la cystinurie. Néanmoins, la désignation dans l'ATRD a été abandonnée par la Société afin d'accélérer le processus d'obtention de l'AMM.

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins.

Les autorités réglementaires en Europe comme aux Etats unis ont mis en place des procédures d'AMM et de remboursements spécifiques pour les médicaments traitant des maladies orphelines afin d'encourager l'effort de développement et l'innovation pour ces pathologies au nombre de patients faible. En particulier, les exigences en termes d'études cliniques requises sont adaptées pour tenir compte de la population restreinte de patients et les procédures d'obtention de l'AMM sont facilitées et souvent accélérées afin de répondre au besoin de santé publique.

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (*Orphan Drug Act*) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale de sept ans pendant laquelle aucun produit similaire ne peut être commercialisé dans la même indication.

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du Règlement n° 141/2000/CE du 16 décembre 1999 du Parlement Européen et du Conseil, un médicament est considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie d'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale pendant laquelle aucun produit similaire ne peut être commercialisé dans la même indication.

Les maladies orphelines représentent un segment prometteur au sein de l'industrie pharmaceutique compte tenu des importants besoins médicaux non-satisfaits. De plus, le modèle économique de ces médicaments présente un fort attrait pour les groupes pharmaceutiques de toutes tailles grâce notamment à un accès au marché facilité, une période d'exclusivité commerciale et de protection de données, des prix élevés et des efforts commerciaux et promotionnels limités. Un certain nombre de sociétés de biotechnologies telles que BioMarin, Alexion, Ultragenyx, Retrophin, Shire (racheté par Takeda) ou Genzyme (groupe Sanofi) se sont également développées avec succès autour de ce modèle de maladies orphelines.

5.2.3 La néphrologie

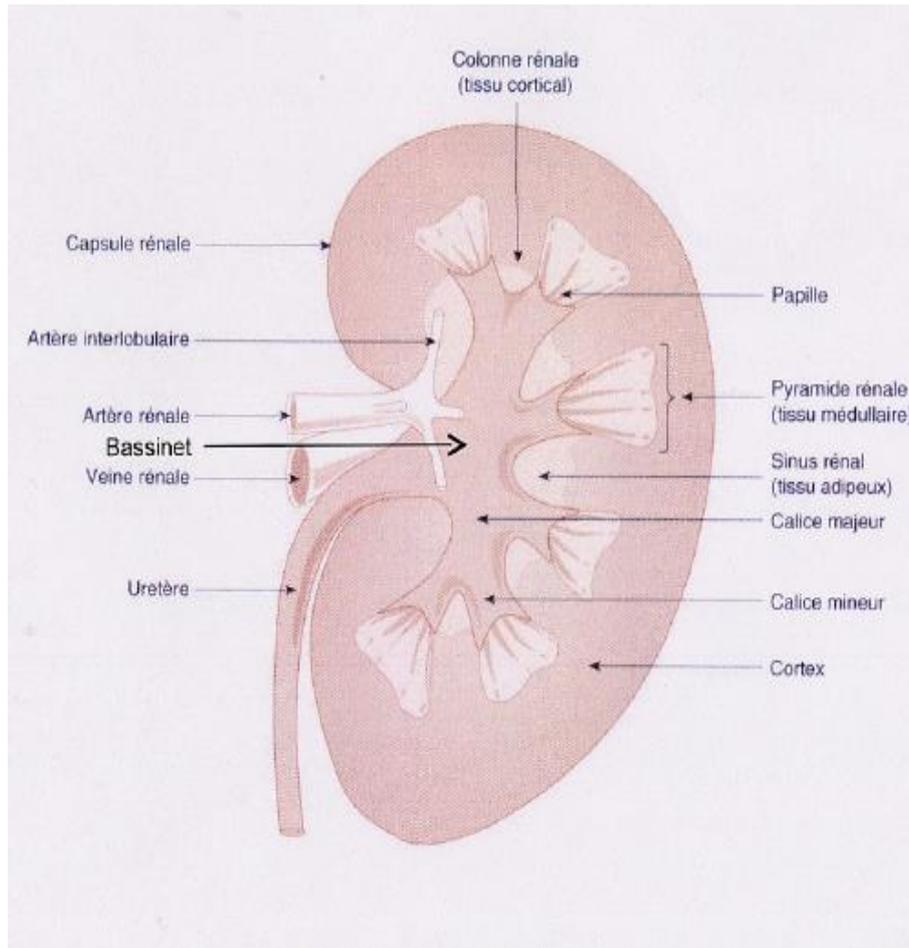
Advicenne est une société pharmaceutique qui se concentre notamment sur le développement de nouveaux candidat-médicaments contre certaines maladies rares en néphrologie, spécialité médicale visant à prévenir, diagnostiquer et soigner les maladies des reins.

De nombreux acteurs pharmaceutiques ou biotechnologiques sont présents sur le domaine de la néphrologie (Roche, Astra Zeneca, Vifor Pharma, Horizon Pharma, Retrophin, Akebia Therapeutics, Ardelyx, Reata Pharmaceuticals, Aurinia, Allena Pharmaceuticals, Tricida, Calliditas, OxThera) mais à ce jour, hormis Retrophin avec Thiola® et certains acteurs commercialisant la tiopronine dans la cystinurie (voir la section 5.1.2 du Document d'Enregistrement Universel), aucune des sociétés mentionnées ne développent un produit dans l'ATRd.

Les deux reins sont situés derrière l'abdomen (organe rétro péritonéal), de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein a la forme d'une graine d'haricot et pèse autour de 150 g. C'est un organe indispensable à la vie. Les artères rénales apportent environ 1870 litres de sang par jour aux reins. Ainsi, toutes les 30 minutes, les reins filtrent tout le sang du corps humain. Ils éliminent les déchets et l'excès de liquides et ne gardent que les substances utiles au bon fonctionnement de l'organisme. Un quart du débit cardiaque irrigue le rein, expliquant la rapidité de l'épuration de cet organe.

Sur une coupe, le rein se distingue par deux zones : une zone rouge foncé, la médullaire et une zone pale, la corticale.

Figure 3 : Coupe sagittale du rein gauche



Source : Advicenne

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- fonction de filtration et d'épuration
- fonction hormonale par activation de la vitamine D, sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) : régulation de la production des globules rouges
- fonction régulatrice de la pression artérielle (système rénine/angiotensine)
- fonction métabolique, la glycogénolyse
- fonction d'équilibre hydrique électrolytique et acido-basique

Les reins jouent un rôle vital au sein de l'organisme puisqu'ils protègent les cellules du corps humain des conséquences des variations environnementales de l'organisme. Les reins éliminent, via la production de l'urine, les produits terminaux issus du métabolisme (urée, acide urique, créatinine, etc.), un grand nombre de substances étrangères (dont certains médicaments ou additifs) et une quantité ajustée d'eau. L'excrétion urinaire de chaque substance est la résultante de trois processus détaillés ci-dessous : sa filtration glomérulaire, sa réabsorption et sa sécrétion tubulaire.

Les fonctions tubulaires jouent donc un rôle central dans cet ajustement permanent de la composition de l'urine finale.

Au niveau physiologique, l'unité fonctionnelle du rein est appelée néphron (plus de 1 million de néphrons par rein). Le néphron est caractérisé par :

- le corpuscule rénal de Malpighi : glomérule et capsule de Bowman ;
- le tubule rénal qui se divise en 3 parties fonctionnelles : tubule contourné proximal, anse de Henlé et tubule contourné distal ; et
- le tube collecteur.

Les tubules collecteurs qui se trouvent dans la médullaire se dirigent vers le bassinet, qui se dirige vers l'uretère, qui se termine dans la vessie. Au cours de la miction l'urine coule de la vessie vers l'extérieur par l'urètre.

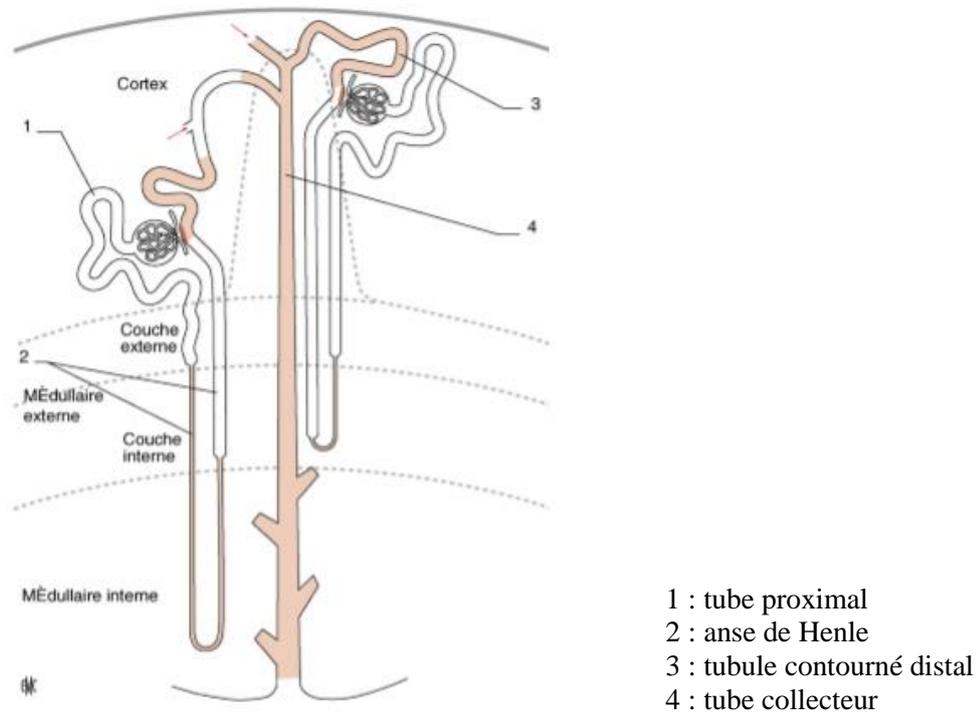
Le rôle du glomérule est de former l'urine primitive via une filtration. La formation de l'urine commence par la filtration d'un volume proche de 180 litres par 24 heures (178 litres sont réabsorbés alors que 2 litres sont éliminés par jour sous forme d'urine), dont la composition est très proche de celle du liquide plasmatique. Dans l'urine définitive, il n'y a pas de glucose (réabsorbé), pas d'acides aminés (réabsorbés). La plupart des substances qui doivent être éliminées de l'organisme ne sont pas réabsorbées mais sécrétées et par conséquent sont directement éliminées en grande quantité dans l'urine.

Le tubule proximal a pour mission de réabsorber certaines substances (acides aminés, glucose, 70% de l'eau, sodium, 80% du bicarbonate) filtrées par les glomérules. Il est également le principal site de réabsorption du calcium et il participe à celle du magnésium.

Ensuite vient l'anse de Henlé (branche fine descendante, branche fine et large ascendante) dont le rôle est également de réabsorber certaines substances (sodium, bicarbonate, calcium ou magnésium) mais surtout d'ajuster la composition et le débit du fluide délivré aux segments plus distaux.

Le tubule contourné distal réabsorbe moins de 10% de la charge filtrée mais il joue un rôle déterminant dans l'ajustement des bilans.

Figure 4 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal



Source : Blanchard et al. *Exploration des fonctions tubulaires rénales ; Néphrologie et Thérapeutique* (2009)

Les reins peuvent être touchés par différentes affections de type inflammatoire, infectieux (comme une pyélonéphrite), métabolique, toxique (en raison de l'atteinte médicamenteuse), ou encore tumoral (cancer du rein). La pathologie rénale la plus commune est l'insuffisance rénale chronique. C'est une diminution du fonctionnement des reins qui ne filtrent plus correctement le sang de l'organisme. Les causes principales de cette maladie sont le diabète et l'hypertension artérielle.

Par opposition, on distingue l'insuffisance rénale aiguë, qui est due à une atteinte brutale et réversible des reins, au cours d'une infection grave ou d'une hémorragie par exemple. Dans ce cas, les reins retrouvent leur fonctionnement normal, après, si nécessaire, une période transitoire d'assistance par dialyse.

Les grands syndromes rénaux

Insuffisance rénale chronique (quelle qu'en soit la cause)
Glomérulonéphrites
Protéinurie ou albuminurie
Hématurie sans cause urologique évidente
Néphropathie diabétique
Néphropathies interstitielles
Sténoses de l'artère rénale
Polykystose et autres maladies kystiques rénales
Tubulopathies rénales

Source : Advicenne

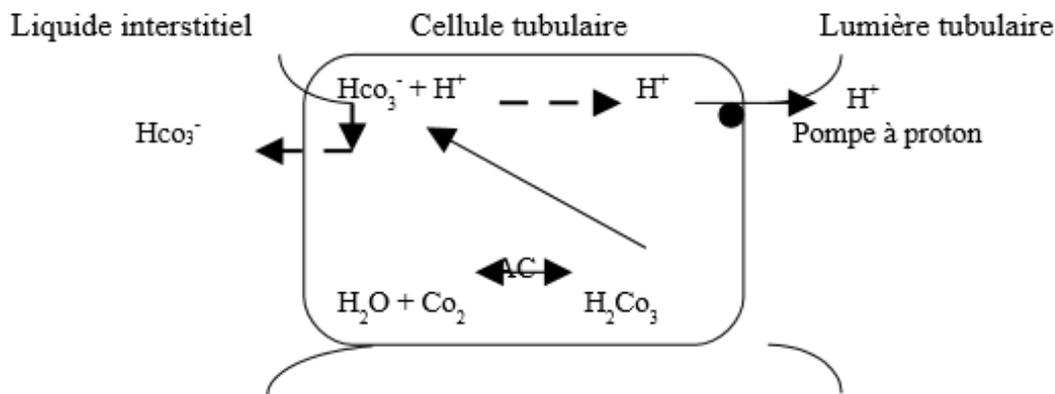
Certaines maladies rénales touchent principalement le néphron. Parmi celles-ci, on trouve :

- les maladies kystiques ;
- les maladies tubulo-interstitielles ;
- les maladies glomérulaires ;
- les lithiases métaboliques ; et
- les tubulopathies.

Le rein est le plus efficace de tous les systèmes régulateurs du pH, car les urines ont un pH variant afin de maintenir un pH sanguin stable. Le rein joue donc un rôle capital dans l'équilibre acido-basique et le maintien d'un pH sanguin autour de 7,40. Le rein assure l'homéostasie de la concentration en protons (H^+) et donc régule le pH par deux mécanismes : la réabsorption de la totalité des bicarbonates filtrés par le glomérule et l'excrétion de la charge acide quotidienne sous forme d'ammoniac (NH_4^+) : les protons (H^+) se liant au NH_3 .

La sécrétion distale de protons (H^+) se fait dans les cellules intercalaires tubulaires, qui contiennent deux pompes : une H^+ -ATPase qui excrète dans la lumière tubulaire les ions H^+ fabriqués dans la cellule et un échangeur chlorure-bicarbonate dans leur pôle basolatéral qui réabsorbe des ions bicarbonates HCO_3^- .

Figure 5 : Mécanisme de production des protons (H^+)



Advicenne a axé sa stratégie sur le groupe des tubulopathies rénales (acidose tubulaire rénale distale et cystinurie).

Les tubulopathies rénales forment un groupe complexe d'affections souvent rares qui se traduisent par l'incapacité du tubule à exercer ses diverses fonctions. La plupart d'entre elles sont héréditaires ou acquises secondairement à la suite d'une autre pathologie ou à des traitements.

5.2.4 La neurologie

Lors des nombreux échanges que la Société a pu avoir avec des experts, ceux-ci ont souligné le manque de produits adaptés à la prise en charge de pathologies ou de patients souffrant de maladies neurologiques, notamment chez l'enfant. L'approche poursuivie par Advicenne depuis sa création a pour

objectif de répondre à des besoins cliniques particuliers et non satisfaits des enfants, d'améliorer l'observance des traitements et donc leur efficacité au travers du développement de formes pédiatriques adaptées aux populations ciblées.

La Société avait décidé de répondre à ces demandes et de construire un portefeuille-produit en neurologie au travers :

- de prise de licence pour des médicaments répondant à des besoins identifiés par les cliniciens et dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen[®] et Likozam[®]), et
- du développement de produits, en particulier d'un produit indiqué dans la sédation modérée (ADV6209).

5.2.4.1 Levidcen[®]

Levidcen[®] est une nouvelle forme galénique du lévétiracétam (Keppra[®] étant la spécialité de référence) utilisée dans le traitement des crises d'épilepsie. Advicenne a signé un accord de licence avec Desitin en juillet 2013 en vue de commercialiser le produit en France (dont DOM-TOM) et Monaco. Levidcen[®] se présente sous la forme de granulés. Il constitue une alternative thérapeutique aux spécialités déjà disponibles de lévétiracétam sous forme de solution buvable.

Advicenne a pris en charge l'enregistrement du produit. Levidcen[®] a obtenu l'autorisation nécessaire à sa commercialisation en France le 20 octobre 2014 (via une procédure décentralisée). Levidcen[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Levidcen[®] est indiqué en association :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ; et
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long terme de ces crises, peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Chez l'enfant, l'épilepsie et son traitement peuvent avoir un retentissement important sur les différentes étapes d'acquisition cognitives, comportementales et sociales.

L'efficacité du lévétiracétam (Keppra[®] solution buvable), en association, dans le traitement des crises partielles résistantes à un ou deux antiépileptiques, a été démontrée dans une étude randomisée en double aveugle en comparaison avec un placebo chez des enfants âgés de moins de 4 ans (étude de phase III N 010091 réalisée dans 13 pays entre octobre 2004 et janvier 2007).

Le dossier d'enregistrement de Levidcen[®] repose sur deux études de bioéquivalence, réalisées chez un volontaire sain, ayant comparé le lévétiracétam sous forme de granulés enrobés (Levidcen[®]) et le lévétiracétam sous forme de comprimé pelliculé (Keppra[®], spécialité de référence), aux doses de 1 000 mg (LEV-001/K) et 1 500 mg (LEV-002/K).

Advicenne a obtenu un taux de remboursement de 65% pour Levidcen® (avis de la Commission de la transparence de la HAS, en date du 1^{er} avril 2015). La Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par Levidcen® est important dans les indications de l'AMM. Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une nouvelle forme galénique d'une molécule existante, et non d'une nouvelle entité chimique ayant démontrée au cours d'études cliniques une supériorité clinique sur le médicament de référence, Levidcen® a donné lieu à une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) de la HAS.

Selon les données de la HAS, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de lévétiracétam entre le 1^{er} octobre 2013 et le 30 septembre 2014 est estimé à 155 829 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 147 812 à 163 846). Le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de lévétiracétam, en solution buvable est estimé à 7 426 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 5 674 à 9 178).

Advicenne a lancé Levidcen® en novembre 2015 sur le marché français.

5.2.4.2 Likozam®

Likozam® est une nouvelle formulation de clobazam (1,5-benzodiazépine) qui se présente en suspension buvable (deux dosages sont disponibles : 1mg/ml et 2mg/ml). Advicenne a signé un accord de distribution exclusive avec Rosemont Pharmaceuticals Ltd en juin 2013, amendé en 2014, en vue de commercialiser le produit en France. Le médicament de référence est l'Urbanyl®, comprimés de clobazam commercialisé par Sanofi. Likozam® a obtenu son AMM le 10 février 2016 (procédure décentralisée) dans différentes indications. Likozam® est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable. Likozam® ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée.

Likozam® peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, Likozam® doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Likozam® 1 mg/ml a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accordée le 3 avril 2014 par l'ANSM, dans l'indication du traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées, chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte rencontrant des difficultés de déglutition, en association avec un autre traitement antiépileptique.

Dans son avis rendu le 21 septembre 2016, la Commission de la Transparence de la HAS a considéré que le service médical rendu (SMR) par Likozam® est important :

- dans le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable, y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs.
- dans l'indication du traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.

En revanche, la Commission a considéré que le service médical rendu par Likozam® est insuffisant dans le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'excitation et de l'agitation chez les

patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques pour une prise en charge par la solidarité nationale.

Le taux de remboursement proposé par la HAS est de 65%. Advicenne a initié des discussions avec les autorités compétentes en France en vue d'obtenir le prix de Likozam®.

De plus, depuis l'obtention par la Société de l'AMM du Likozam® en France, la commercialisation de ce médicament est entrée dans un régime transitoire dit « post ATU ». A ce titre, jusqu'à ce que la décision relative à la prise en charge ou au remboursement du Likozam® soit prise, la Société est autorisée à commercialiser ce médicament à un prix qu'elle fixe librement. Néanmoins, si le prix de remboursement définitivement retenu par les autorités réglementaires s'avérait inférieur au prix arrêté par la Société, cette dernière serait alors tenue de rembourser la différence qui, en fonction du prix définitif et du délai d'obtention de la décision, pourrait s'avérer conséquente.

La population cible de Likozam® peut être estimée à partir des données de remboursement d'Urbanyl®. Selon l'analyse des données de remboursement de l'EGB, 1 594 patients ont eu au moins un remboursement de clobazam (Urbanyl®) sur l'année 2014. Selon la Commission de la Transparence de la HAS, la population cible (adultes et enfants) de Likozam® dans l'ensemble de ses indications peut donc être estimée à 160 000 à 180 000 patients.

En octobre 2016, la société Martindale Pharma (groupe Ethypharm) a annoncé l'autorisation de mise sur le marché de sa formulation orale de clobazam (Epaclob) aux dosages 1mg/ml et 2mg/ml en France, Allemagne, Irlande, Italie, Espagne, Danemark et Islande (via une procédure décentralisée). Cette formulation orale est autorisée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.

5.2.4.3 Ozalin® - (ADV6209)

Ozalin® est une nouvelle formulation liquide de midazolam 2mg/ml (benzodiazépine) pour une administration par voie orale. Ce produit est issu d'une collaboration avec le Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens.

Cette formulation a été spécifiquement développée pour une administration orale pour la sédation modérée et la prémédication anesthésique. La prémédication désigne l'administration par le personnel infirmier, en salle d'hospitalisation ou dans la structure ambulatoire, d'un tranquillisant, en moyenne une heure avant l'acte opératoire. Traditionnellement, la prémédication est prescrite par le médecin anesthésiste au moment de la consultation d'anesthésie, après avoir évalué l'anxiété du patient.

L'objectif de la sédation est d'obtenir un patient coopérant et calme, sans somnolence excessive. La sédation réalisée par le médecin anesthésiste au bloc opératoire utilise principalement trois classes de médicaments : les opiacées (tel que fentanyl, kétamine, nitro-oxides), les benzodiazépines (midazolam) et les anesthésiques intraveineux (propofol). Les complications les plus fréquentes de la sédation sont la somnolence excessive, l'agitation paradoxale et la dépression respiratoire. Somnolence excessive et dépression respiratoire sont souvent associées et sont dues à un surdosage des agents sédatifs. Sur le plan respiratoire, la sédation déprime la respiration par un double mécanisme, central et périphérique. Le fentanyl est essentiellement un dépresseur respiratoire central et cet effet est maximal dans les minutes qui suivent l'injection. Le midazolam et le propofol, en plus de leur effet central, dépriment le tonus des muscles pharyngés et laryngés et en cas de doses excessives entraînent des apnées obstructives périphériques.

En moyenne, plus de 25% des consultations aux urgences concernent des enfants de moins de 15 ans. Parmi eux, 10% nécessiteraient une sédation vigile. La prémédication anesthésique dans le cadre

d'opérations chirurgicales concernerait 1.6% des enfants de moins de 15 ans par an en Europe, parmi lesquels environ 80% sont prémédiqués. Le chlorhydrate de midazolam (groupe générique de l'Hypnovel®) destiné aux voies intraveineuse (I.V.), intramusculaire (I.M.) ou intrarectale (I.R.), fait partie des médicaments prescrits hors-A.M.M. chez l'enfant. Le midazolam est administré par voie orale dans les indications, d'une part, de sédation vigile recherchée lors d'actes diagnostiques (tels que les endoscopies) ou thérapeutiques (petites chirurgies chez l'enfant, comme les points de sutures) ou encore en cas de soins palliatifs ou de soins intensifs, et d'autre part, de prémédication anesthésique avant une intervention chirurgicale. L'utilisation du midazolam dans ces indications fait l'objet de recommandations de la part de la *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR) (Wodey et Guillou 2001), de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) (Zempsky et Cravero 2004) et de la *Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs* (SFAP 2004).

L'effet thérapeutique recherché chez l'enfant est double. L'anxiolyse immédiate et la détente du patient sont visées dans un premier temps pour obtenir une meilleure coopération lors d'actes chirurgicaux légers tels que les soins dentaires (Platten, et al. 1998, Erlandsson, et al. 2001, Jensen et Matsson 2002), la prise en charge des plaies aux urgences (Zempsky et Cravero 2004), ou pour faciliter une anesthésie ultérieure (Johnson, et al. 2002, Jones, et al. 1994, Wodey et Guillou 2001). Dans un second temps, les effets amnésiants des benzodiazépines sont recherchés afin de limiter les troubles du comportement postopératoires immédiats (agitation, anxiété en sortie de bloc opératoire) ou tardifs (cauchemars, terreurs nocturnes, négativisme une semaine à plusieurs mois après l'opération) (McGraw et Kendrick 1998, Ko, et al. 2001, Cox, et al. 2006).

Le midazolam est également indiqué en sédation dans les soins intensifs et palliatifs. Il est tout d'abord administré par voie intraveineuse en doses fractionnées jusqu'à obtention du niveau de sédation recherché. La sédation devant être prolongée, le midazolam est ensuite administré soit par perfusion continue soit par injections intermittentes en bolus. Chez les enfants, notamment les plus petits, la dose de charge et les doses d'entretien ne peuvent pas être administrées rapidement. La dose de charge doit être injectée lentement et doit être suivie par une perfusion continue. De plus, la dose de charge n'est pas recommandée avant l'âge de 6 mois.

La voie d'administration orale est donc à privilégier dans les indications de sédation modérée ou de pré-anesthésie car elle est moins anxiogène pour l'enfant que la voie parentérale. Elle convient également lorsqu'une sonde gastrique a été posée en cas de soins intensifs ou palliatifs.

De plus, l'utilisation du midazolam, sédatif présentant la plus courte durée d'action, permet de limiter la durée totale de l'état de sommeil ou de somnolence avancée du patient et donc de diminuer d'autant son maintien sous surveillance en centre hospitalier. Le coût pour la société s'en trouvera réduit d'autant (estimé à 30% de journées d'hospitalisations en moins).

L'administration par voie orale ou par voie buccale des formes intraveineuses, actuellement les seules commercialisées en Europe, présente l'inconvénient d'offrir à l'enfant une solution très fortement amère. Après administration orale, le produit peut donc être recraché. L'observance de l'enfant est incomplète et il en résulte un délai de début d'action du médicament et une perte d'efficacité.

Ozalin est une formulation de midazolam spécifiquement développée pour masquer l'amertume du midazolam et améliorer son acceptabilité auprès des enfants par voie orale.

Le midazolam se caractérise par sa demi-vie courte (2 à 4 h) et son effet sédatif dose dépendant (20 à 60 minutes selon la posologie - 0,05 à 0,15 mg/kg). Il s'agit d'un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés.

La pharmacocinétique et l'acceptabilité d'ADV6209 ont été validées au cours de deux études cliniques dont une de phase I (étude D01CS) sur adultes sains et une de Phase II/III (étude D11CS) sur des enfants entre 6 mois et 17 ans. Ce projet est développé en collaboration avec le Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, dont il a une licence de savoir-faire. Le médicament de référence est l'Hypnovel® (1mg/ml et 5mg/ml) par voie parentérale, mis sur le marché par Roche, qui est indiqué entre autres dans la sédation modérée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ainsi que dans d'autres indications en anesthésie :

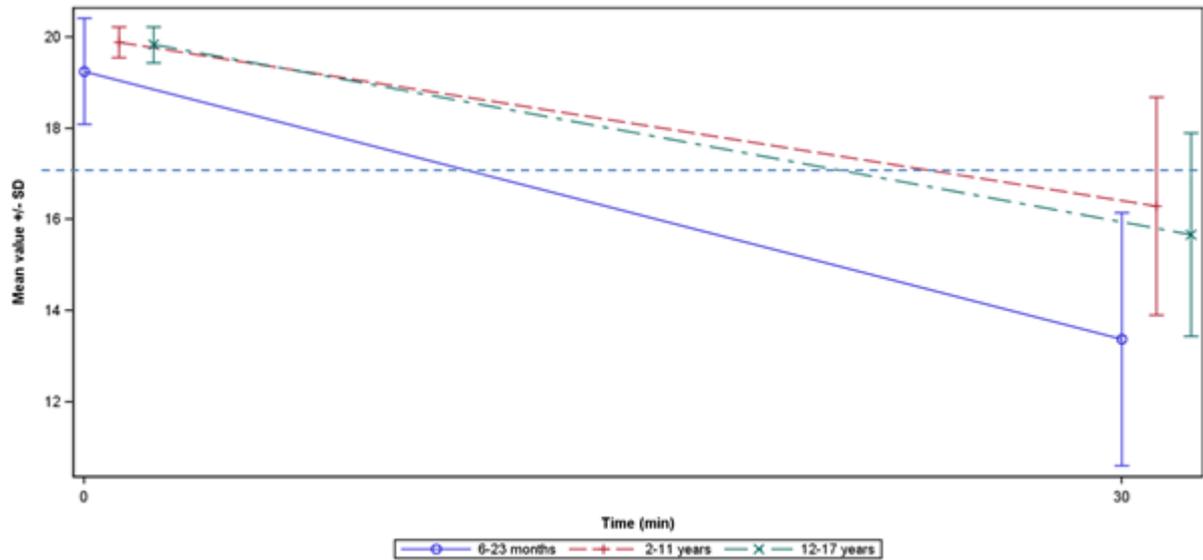
- prémédication avant une anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ;
- induction de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte, et chez l'enfant (y compris le prématuré) ; et
- entretien de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte.

Advicenne a initié le développement clinique d'ADV6209 en 2012 avec la conduite d'une étude de phase I (étude D01CS) chez 12 adultes volontaires sains. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et la sécurité d'emploi d'ADV6209 par voie orale et la biodisponibilité absolue contre la molécule de référence : Hypnovel® administrée par voie IV. Les résultats ont montré une concentration similaire en midazolam et de son métabolite équivalent nécessaire pour obtenir un effet sédatif. De plus, cette étude a permis de confirmer la bonne tolérance et la sécurité d'emploi d'ADV6209 ainsi que son profil pharmacocinétique chez l'adulte sain.

L'étude de phase II/III D11CS a été menée chez 37 patients (25 enfants et 12 adolescents) en prémédication avant une anesthésie, traités exclusivement par ADV6209. Une dose unique de 0,3mg/kg (maximum 10mg) de formulation originale a été administrée par voie orale, puis les concentrations plasmatiques de midazolam et d'hydroxymidazolam ont été mesurées.

Cette étude, principalement axée sur l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques du produit chez l'enfant, a montré aussi l'efficacité du produit quelles que soient les tranches d'âges considérées chez l'enfant. Une sédation satisfaisante (Score OAA/S \leq 17) a été observée chez 78,4% des patients 30 minutes après l'administration de midazolam (soit 87,5% des nourrissons (6—23mois), 70,6% des enfants (2—11ans) et 83,3% des adolescents (12—17ans)). Le score d'anxiété était diminué de 18,3% en moyenne par rapport à la valeur de base, 30 minutes après l'administration du midazolam, avec un effet plus marqué chez les enfants les plus jeunes qui étaient également les plus anxieux avant l'administration de midazolam.

Figure 12 : Efficacité sédatrice de l'ADV6209 30 minutes post dose et mesurée par l'échelle de sédation OAA/S



Source : Advicenne

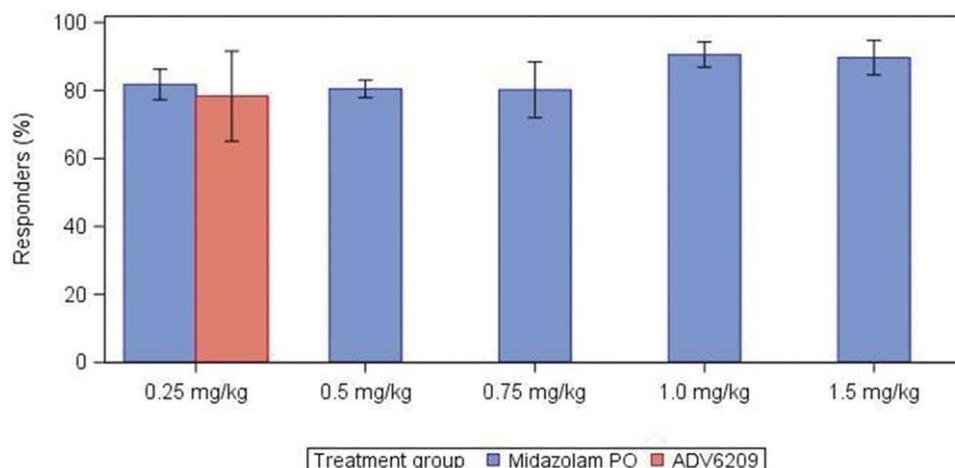
Lors d'un examen réalisé 10 minutes après l'administration d'ADV6209, 94,4% des enfants ne pleuraient plus (absence de larmes et cris), et on constate l'absence de vomissement et nausées chez 97,2% des enfants. Ces résultats confirment la bonne tolérance et l'acceptabilité d'ADV6209 par l'enfant.

Les résultats de cette étude ont été présentés par la Société sous la forme d'un poster lors du 16^{ème} Congrès Mondial d'Anesthésiologie qui s'est tenu à Hong-Kong en 2016.

Outre ces deux études, entre 2013 et 2017, 2 études ont été conduites :

- une méta-analyse des données de la littérature : étude D11MA, dont les résultats publiés lors du WCA à Hong Kong en 2016 démontrent l'équivalence d'efficacité entre ADV6209 administré à 0,25 mg/kg et les autres formulations de midazolam quelle qu'en soit la dose administrée ;

Figure 13 : Résultats comparés d'efficacité observés dans l'étude clinique ADV6209 avec ceux de la méta-analyse conduite sur les données de la littérature



Source : Advicenne, poster présenté au congrès mondial d'Anesthésiologie en 2016

- une étude chez le volontaire sain, étude D02CS (entre le 3 juillet 2017 et le 24 août 2017). Cette étude fait suite aux questions posées par l'ANSM dans le cadre de l'examen de la demande d'AMM d'ADV6209.

ADV6209 a obtenu une première notification positive en septembre 2018 dans le cadre de la procédure d'enregistrement décentralisé, initiée en novembre 2016 en France, UK, Italie, Pays-Bas, Norvège, Danemark, Suède, Finlande. En France Ozalin a obtenu un SMR important et un ASMR V en novembre 2019. Le prix d'Ozalin est paru au Journal Officiel en décembre 2019 soit 15 mois après son AMM. En février 2020, son partenaire Primex Pharmaceuticals a annoncé l'obtention de l'AMM dans 8 nouveaux pays européens : Allemagne, Autriche Espagne, Portugal, Irlande, Belgique, Grèce et Pologne.

Depuis l'obtention de l'AMM le produit a été lancé dans plusieurs pays européens et plus récemment en Italie (avril 2020). Compte tenu de l'épidémie de COVID-19 les activités traditionnelles de lancement commercial sont fortement impactées négativement et l'on a constaté dans de nombreux pays, une interruption des procédures chirurgicales jugées comme non-prioritaires. Dans ce contexte très défavorable, la Société n'anticipe pas de recevoir des royautés significatives dans les prochains trimestres.

En février 2016, Advicenne a signé avec Primex Pharmaceuticals un accord de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel). Grâce à la mise en place de ce partenariat, Advicenne pense qu'ADV6209 (Ozalin®) pourra être commercialisé efficacement à travers l'Europe. Le caractère innovant d'ADV6209, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et l'avancement de son développement clinique ont permis à Advicenne d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des profits futurs. Advicenne a reçu un paiement de 4 millions d'euros à la signature du contrat de cession ainsi qu'un versement à la suite de l'obtention d'une première opinion positive pour l'AMM d'ADV6209 (Ozalin®). Dans le cadre de l'accord, des paiements futurs dits de « royautés » liés aux ventes réalisées seront dus à Advicenne. Selon les termes de l'accord, le montant total pourrait atteindre plusieurs dizaines de millions d'euros.

5.2.5 Priorité en matière d'aires thérapeutiques

La Société informe le lecteur qu'elle a fait en 2020 le choix de concentrer l'essentiel de ses efforts et ressources sur la néphrologie.

5.3 Evénements importants dans le développement des activités du Groupe

- 2007 Création de la Société Advicenne par ses 2 fondateurs (Luc-André Granier et Caroline Roussel-Maupetit), sous forme d'une société par action simplifiée.
- 2008 Levées de fonds successives pour un montant total de 0,9M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés.
- 2009 Obtention d'une Aide à l'Innovation OSEO pour un montant de 240K€.
- 2010 Dépôts d'une famille de trois brevets protégeant le produit ADV7103 et ses utilisations comme médicament.
- 2011 Deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 et 2013) auprès des fonds InnoBio (Bpifrance Investissement) et iXO Private Equity et de personnes privées dans le but de financer les premières études cliniques (phase I et II). La Société devient une Société Anonyme à Conseil d'Administration. Luc-André Granier est nommé Président Directeur Général.
- Obtention d'un financement Européen (FP7) sous la forme d'une subvention d'un montant de 1,2 M€ pour le développement d'une formulation pédiatrique d'un anti-épileptique.
- Lancement de l'étude clinique de Phase I d'ADV7103.
- 2012 Délivrance en France du Premier brevet sur un produit consacré aux tubulopathies rénales : ADV7103.
- 2013 Obtention du statut d'établissement pharmaceutique.
- Signature des premiers accords de licence pour des médicaments anti-épileptiques : Likozam® et Levidcen®.
- Obtention d'un Avis Scientifique de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur le développement clinique d'ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale.
- Troisième tour de financement d'un montant de 3,8 M€ réalisé auprès des fonds historiques.
- 2014 Obtention de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour le Likozam®.
- Obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le Levidcen®.
- Démarrage de l'étude multicentrique de phase II/III pour le produit ADV7103 dans l'indication ATRd en Europe.
- 2015 Autorisation de mise sur le marché via une procédure décentralisée pour le Likozam®.

Obtention du remboursement pour Levidcen® en France.

Délivrance en Europe du Premier brevet couvrant ADV7103.

Emission d'obligations convertibles pour un montant de 2,5M€.

2016 Signature d'un accord de cession du produit ADV6209 au Laboratoire Primex Pharmaceuticals.

Dépôt du dossier d'enregistrement en procédure décentralisée du produit ADV6209.

Fin de l'étude multicentrique de Phase II/III de ADV7103 en Europe.

2017 Obtention de la désignation médicament orphelin pour ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale auprès de l'EMA.

Quatrième tour de financement d'un montant de 15,9 M€ réalisé auprès des investisseurs historiques et de nouveaux investisseurs (IRDI SORIDEC, Cemag Invest, MI Care).

Conversion des obligations convertibles en actions.

Délivrance de la quasi-totalité des brevets couvrant ADV7103.

Résultats positifs de l'étude multicentrique de Phase II/III avec ADV7103 dans l'ATRD (les données ont été présentées sous la forme d'une présentation orale le 9 septembre lors du congrès ESPN).

Données positives à 6 mois de l'étude d'extension de l'essai clinique pivot d'ADV7103 chez les adultes et les enfants atteints d'ATRD (les données ont été présentées au congrès de la société américaine de néphrologie (ASN) le 6 novembre 2017).

Introduction en bourse d'Advicenne sur le marché réglementé d'Euronext Paris et levée de fonds concomitante d'un montant de 27 millions d'euros.

2018 Obtention de l'autorisation délivrée par l'ANSM afin de permettre à la Société d'initier un essai clinique pivot de phase II/III avec son candidat-médicament ADV7103 dans la cystinurie.

Signature d'un partenariat avec la Société Européenne de Néphrologie Pédiatrique, l'*European Society for Paediatric Nephrology* (ESPN).

Obtention du statut d'IND (Investigational New Drug) de la FDA, permettant d'initier l'étude clinique pivotale de phase II/III d'ADV7103 dans l'ATRD.

Obtention de l'AMM pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, ce qui a pour effet d'ouvrir droit au 2ème paiement d'étape tel que prévu au contrat et de rendre définitivement acquis les 2 millions d'euros comptabilisés jusqu'ici en avance reçue.

Nomination de Charlotte Sibley comme membre indépendant du Conseil d'Administration.

Obtention de l'autorisation de Santé Canada pour étendre son étude pivot de phase III ARENA-2 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRD) au Canada.

- 2019 Obtention de l'autorisation délivrée par l'agence de santé belge (FAMHP) afin de permettre à la Société d'initier un essai clinique pivot de phase II/III (étude CORAL) avec son candidat-médicament ADV7103 dans la cystinurie.

Soumission d'un dossier de demande d'AMM en procédure centralisée auprès de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency - EMA*) pour son candidat-médicament phare, ADV7103, dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd).

Cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Bruxelles.

Signature d'un accord de financement de 20 M€ avec la Banque Européenne d'Investissement pour soutenir les futurs développements de la Société.

Obtention de la désignation médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie auprès de l'EMA.

Nomination de David H Solomon comme membre indépendant du Conseil d'Administration et comme président du Conseil d'Administration, à la suite de la scission des fonctions de président et de directeur général.

- 2020 Obtention d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte pour ADV7103 dans la dRTA.

Evolution de la gouvernance de la Société avec la nomination de monsieur André Ulmann en qualité de Directeur Général et madame Hege Hellstrom en tant qu'administrateur indépendant.

Soumission des éléments complémentaires, des données à 24 mois, du dossier de demande d'AMM en procédure centralisée auprès de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency - EMA*) pour son candidat-médicament phare, ADV7103, dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd).

Tirage d'une première tranche de 7,5 M€ dans le cadre de son accord de financement de 20 M€ conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (la « BEI ») en juillet 2019.

Création d'une filiale aux Etats-Unis, Advicenne Inc., destinée à piloter l'activité clinique et réglementaire aux Etats-Unis.

Signature d'un accord de financement (PGE) de 4,3 M€ avec la BNP et BPIFrance suite au décalage des études cliniques induit par la pandémie COVID-19.

Obtention d'une opinion positive de la part du CHMP de l'EMA pour ADV7103 (Sibnaya[®]) dans la dRTA.

- 2021 Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché de Sibnaya[®] dans la dRTA en Europe et au Royaume-Uni.

Nomination d'un nouveau Directeur Général, Didier Laurens en remplacement de Peter Meeus.

Obtention d'un avis positif de la FDA sur la procédure d'approbation et l'Agence a accepté le protocole modifié de l'étude de phase III pour son traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd).

Augmentation de capital de 9,4 M€ dans le cadre d'un placement privé, dans le but de financer la poursuite du développement clinique de SibnayaTM (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux du groupe.

5.4 Stratégie et objectifs

La Société est une société pharmaceutique complètement intégrée qui a pour objectif l'amélioration de la vie des patients dès la petite enfance en répondant aux besoins critiques non satisfaits liés à des pathologies néphrologiques orphelines et à des indications neurologiques spécifiques. Les objectifs des prochaines années sont les suivants :

- Commercialisation du candidat-médicament ADV7103 (Sibnaya®) dans la ATRd en Europe au travers d'accords de distribution dès obtention de l'AMM de la part de la Commission Européenne
- Dépôt du dossier d'AMM d'ADV7103 dans la cystinurie à l'issue des résultats positifs d'une étude clinique pivot de phase III pour le candidat-médicament ADV7103 en Europe (selon la procédure dite de « Type II variations »)
- Finalisation de l'étude clinique pour le candidat-médicament ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis, en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis
- Initiation d'une étude pivot de phase III aux Etats-Unis dans la Cystinurie.
- Commercialisation aux Etats-Unis pour le candidat-médicament ADV7103, selon des modalités restant à définir
- Développement de nouveaux produits

5.5 Dépendance du Groupe

Le degré de dépendance de la Société à l'égard des brevets, contrats de production et sous-traitance dans le cadre des essais cliniques est détaillé au chapitre 3 « facteurs de Risques »

5.5.1 Brevets et demandes de brevets

5.5.1.1 Protection de la propriété intellectuelle

La Société a pour objectif de protéger ses produits en cours de développement par le dépôt de demandes de brevet afin de couvrir :

- les formulations innovantes développées et/ou ;
- les applications thérapeutiques bénéficiant des avantages apportés par les nouvelles formulations.

Pour ses demandes de brevet, la Société procède en général au dépôt d'une demande de brevet français (fixant la date de priorité), puis dans le délai de priorité de 12 mois, la Société procède au moins à une extension dans un ou plusieurs territoire(s) en fonction de l'importance stratégique de l'invention concernée et du produit qu'elle vise à protéger.

D'une manière générale, une demande de brevet jugée majeure est étendue sous la forme du dépôt d'une demande internationale de brevet « PCT » puis, dans un délai supplémentaire de 18 mois, à des dépôts nationaux et régionaux sur les territoires retenus, qui couvrent en général les pays reconnus pour leur expertise pharmaceutique tels que l'Europe, les Etats-Unis, le Japon, la Corée du Sud, Israël, le Canada, le Mexique, l'Afrique du Sud, l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

Une demande de brevet de moindre importance est le plus souvent étendue sous la forme du dépôt d'une demande internationale de brevet « PCT » puis, dans un délai supplémentaire de 18 mois, à des dépôts nationaux et régionaux sur les territoires retenus couvrant en général uniquement l'Europe, les Etats-Unis et le Japon.

A ce jour la Société dispose d'un portefeuille de trois familles de brevets et demandes de brevet qui couvrent les produits et/ou les applications thérapeutiques des deux composés et de leur combinaison qui constituent le produit ADV7103. Le portefeuille de la société est ainsi constitué de 62 brevets qui sont tous délivrés.

En outre, la Société entend continuer sa politique de protection des différentes applications du produit ADV7103 en déposant le cas échéant des demandes de CCP (Certificat Complémentaire de Protection), afin d'obtenir une extension de la durée de protection du produit ADV7103 au-delà de la date d'expiration initiale du brevet. La protection conférée par un CCP est fondée sur le brevet de base protégeant le médicament et sur l'AMM associée à ce médicament et peut, dans certaines conditions, permettre d'allonger la durée de protection initiale pour une durée pouvant aller jusqu'à cinq ans maximum en Europe. Il existe également des possibilités d'extension similaires aux Etats-Unis et dans d'autres pays.

5.5.1.2 Brevets et demandes de brevets

Première famille : composition pharmaceutique comprenant du sel précurseur du cycle de Krebs, en particulier du sel de citrate, et son utilisation comme médicament.

Cette famille comprend un brevet français délivré, un brevet européen qui a été délivré et validé dans 15 pays (y compris la France), un brevet américain (USA) délivré et deux brevets japonais délivrés.

Cette famille de brevets vise à protéger la composition des granules de sel de citrate, l'un des deux composés du produit ADV7103, son profil de libération particulier et son utilisation comme médicament pour les pathologies ciblées par Advicenne, en particulier les tubulopathies rénales distales et la cystinurie.

La protection obtenue en Europe est limitée à l'application thérapeutique¹ du médicament ayant le citrate de potassium en tant que principe actif. Les protections obtenues aux USA et au Japon portent sur le médicament en tant que tel (le principe actif étant le citrate de potassium) et sur cette application thérapeutique. La protection obtenue en France (brevet national) porte sur le médicament en tant que tel.

Famille de brevets CITRATE (N./Réf.: B100492)

Pays	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Numéro de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration
EUROPE*	EP11796756.2	18/11/2011	EP2640365	25/09/2013	EP2640365	10/05/2017	18/11/2031
FRANCE	FR1059468	18/11/2010	JP2967576	25/05/2012	FR1059468	12/07/2013	18/11/2030
JAPON	JP2013-539316	18/11/2011	JP2014-501722	23/01/2014	JP6054871	09/12/2016	18/11/2031
JAPON	JP2016-234134	01/12/2016	JP2017-061553	30/03/2017	JP6386011	17/08/2018	18/11/2031

¹ À savoir le traitement et/ou la prévention des lithiases urinaires se manifestant à un pH physiologique et/ou lors d'acidose urinaire et/ou lors d'hypocitraturie et/ou lors d'hypercalciurie et/ou lors d'hyperoxalurie.

ETATS-UNIS	US13/884062	18/11/2011	WO 2012/066254	24/05/2012	US9782352	10/10/2017	27/09/2032
------------	-------------	------------	-------------------	------------	-----------	------------	------------

* Validation en : Allemagne, Belgique, Danemark, France, Espagne, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Turquie

Deuxième famille : composition pharmaceutique comprenant du sel de bicarbonate, et son utilisation comme médicament dans le traitement et/ou la prévention des lithiases urinaires et des maladies liées.

Cette famille comprend un brevet français délivré, un brevet européen qui a été délivré et validé dans 15 pays (y compris la France), un brevet américain (USA) délivré et un brevet japonais délivré.

Cette famille de brevets vise à protéger la composition des granules de sel de bicarbonate, l'un des deux composés du produit ADV7103, son profil de libération continue sur 12 heures, et son utilisation comme médicament pour l'alcalinisation des urines et/ou dans le traitement et/ou la prévention des lithiases urinaires et des maladies liées.

Les protections obtenues en Europe, au Japon et en France (brevet national) sont limitées à l'application thérapeutique¹ du médicament. La protection obtenue aux USA porte sur le médicament en tant que tel, le principe actif étant limité au bicarbonate de sodium, potassium et magnésium et sur cette application thérapeutique.

Famille de brevets BICARBONATE (N./Réf.: B100494)

Pays	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Numéro de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration
EUROPE*	EP11796758.8	18/11/2011	EP2640364	25/09/2013	EP2640364	18/01/2017	18/11/2031
France	FR1059472	18/11/2010	FR2967577	25/05/2012	FR1059472	12/07/2013	18/11/2030
JAPON	JP2013-539317	18/11/2011	JP2013-542974	28/11/2013	JP5879358	05/02/2016	18/11/2031
USA	US13/988,025	18/11/2011	WO 2012/066256	24/05/2012	US9662296	30/05/2017	18/11/2031

* Validation en : Allemagne, Belgique, Danemark, France, Espagne, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Turquie

Troisième famille : composition pharmaceutique comprenant des sels de citrate et de bicarbonate, et son utilisation pour le traitement de la cystinurie.

Cette famille comprend un brevet français délivré, un brevet européen qui a été délivré et validé dans 15 pays (y compris la France), un brevet américain (USA) délivré et un brevet japonais délivré. De même, des brevets ont été délivrés au Mexique, au Canada, en Israël, en Afrique du Sud, en Nouvelle-Zélande, en Australie et en Corée du Sud.

Ce brevet vise à protéger la combinaison des granules de sel de bicarbonate et de sel de citrate, les deux composés du produit ADV7103, leur profil de libération respectifs, et l'utilisation de cette combinaison comme médicament en particulier dans le traitement et/ou la prévention de la cystinurie.

¹ À savoir, le traitement et/ou la prévention des lithiases urinaires se manifestant à un pH physiologique et/ou lors d'acidose urinaire et/ou lors d'hypocitraturie et/ou lors d'hypercalciurie et/ou lors d'hyperoxalurie.

La protection obtenue dans tous les pays est sensiblement homogène et concerne le médicament en tant que tel (avec quelques variantes selon les pays), l'application thérapeutique (c'est-à-dire l'utilisation comme médicament sans indication thérapeutique particulière) et l'application thérapeutique de traitement et/ou de prévention de la cystinurie (sauf aux USA¹).

Famille de brevets CITRATE + BICARBONATE (N./Réf.: B100495)

Pays	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Numéro de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration
AUSTRALIE	AU2011331019	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	21/07/2016	AU2011331019	18/11/2031
CANADA	CA2816660	18/11/2011	CA2816660	24/05/2012	04/07/2017	CA2816660	18/11/2031
EUROPE*	EP11794834.9	18/11/2011	EP2640363	25/09/2013	26/08/2015	EP2640363	18/11/2031
France	FR1059474	18/11/2010	FR2967578	25/05/2012	28/12/2012	FR1059474	18/11/2030
ISRAEL	IS226373	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	22/07/2016	IS226373	18/11/2031
JAPON	JP2013-539318	18/11/2011	JP2013-542975	28/11/2013	05/02/2016	JP5879359	18/11/2031
COREE SUD	KR10-2013-7015579	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	18/01/2017	KR10-1699581	18/11/2031
Mexique	MX/a/2013/005482	18/11/2011	MX/a/2013/005482	12/09/2013	06/05/2016	MX338975	18/11/2031
NLE ZELANDE	NZ611026	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	25/03/2015	NZ611026	18/11/2031
USA	US13/988,080	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	02/05/2017	US9636304	18/11/2031
AFRIQUE DU SUD	ZA2013/03695	18/11/2011	WO 2012/066257	24/05/2012	30/07/2014	ZA2013/03695	18/11/2031

* Validation en : Allemagne, Belgique, Danemark, France, Espagne, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Turquie

5.6 Indicateurs du positionnement concurrentiel

Advicenne estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- **Un portefeuille de produits « dé-risqué » sur le plan clinique :** le produit le plus avancé de la Société, ADV7103, a achevé en Europe un essai clinique de Phase III dans l'ATRd, et a reçu en décembre 2020 une opinion positive du CHMP de l'EMA puis l'autorisation de mise sur le marché en mai 2021. Cette étude a permis de démontrer son efficacité sur les principaux troubles biologiques engendrés par la maladie et de confirmer son acceptabilité pour la cible pédiatrique. Selon le protocole, l'efficacité d'ADV7103 a été démontrée comme équivalente aux traitements actuellement utilisés et sa supériorité sur ces derniers a été établie par des analyses statistiques complémentaires. Ces résultats positifs ont permis à la Société d'envisager avec confiance le lancement dès fin 2018 d'un essai clinique pivot II/III de l'ADV7103 pour l'ATRd aux États-Unis, pour laquelle la société a obtenu le statut d'IND (Investigational New Drug) de la FDA et l'approbation de Santé Canada afin d'étendre le recrutement de patients aux Canada. Deux personnes ont été recrutées aux Etats-Unis pour superviser et diriger la conduite de cette étude ainsi que les développements futurs dans ce pays.
- **Sibnaya (ADV7103) a un potentiel commercial important dans l'ATRd et la cystinurie :** Sibnaya est le premier médicament enregistré en Europe dans cette indication suite à l'obtention

¹ Aux Etats-Unis, la protection porte sur le traitement de la cystinurie et/ou la réduction de l'occurrence de la lithiase et/ou de la cystinurie.

de son AMM en mai 2021. ADV7103 est également évalué dans une deuxième indication rénale, la cystinurie avec une étude clinique de phase III (étude CORAL), pour laquelle la Société a reçu l'autorisation de l'ANSM et de l'agence belge du médicament. En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu en Europe la désignation de médicament orphelin dans l'indication cystinurie. Fort de ses deux indications, de sa forme pharmaceutique particulièrement bien adaptée aux enfants, d'un développement clinique en Europe et aux Etats-Unis, ADV7103 dispose selon la Société d'un potentiel commercial important, adressable pour partie de façon directe et autonome.

- **Une approche R&D originale.** Un des avantages comparatifs d'Advicenne réside dans sa capacité à concevoir des produits innovants répondant à de réels besoins médicaux définis par les cliniciens experts. Cette compétence résulte des liens étroits entre Advicenne et ses experts cliniques ainsi que dans la capacité d'Advicenne à convertir les besoins exprimés par ces derniers en produits adaptés à la prise en charge des patients souffrant de maladies rares. En néphrologie, ADV7103 a été développé à la suite d'interactions avec un expert français, Pierre Cochat (HCL, Lyon), le besoin clinique ayant été validé par d'autres experts européens et américains. Dans le domaine de la neurologie, cette approche a également permis à Advicenne de mener et finaliser le développement clinique d'ADV6209 (Ozalin) pour les enfants, puis sa cession en 2016 au laboratoire Primex Pharmaceuticals. D'autres médicaments (Levidcen® et Likoizam®) répondant à des besoins identifiés par des cliniciens et dont le développement a été réalisé par une société tierce, ont également fait l'objet d'accords de type *licence in* avec Advicenne qui les commercialise. Enfin, ayant fait le choix de recourir à des entités chimiques connues pour mettre au point ses médicaments, Advicenne dispose d'un savoir-faire spécifique pour développer, enregistrer et mettre sur le marché ses candidat-médicaments dans un délai raccourci et en économisant sur les coûts de certaines phases précoces de développement.
- **Une équipe de direction très expérimentée conseillée par des experts scientifiques et médicaux de renommée internationale.** La direction d'Advicenne bénéficie d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie. La Société a également constitué des comités scientifiques internationaux de premier plan composés de spécialistes scientifiques ayant pour mission d'aider la direction à identifier de nouveaux produits, définir les besoins pour l'enfant ou pour les maladies orphelines, questionner les plans de développement cliniques et les stratégies d'enregistrement réglementaire. Ils sont regroupés en deux comités scientifiques, l'un en néphrologie avec Gema Arriceta, Larry Greenbaum et Bertrand Knebelmann, l'autre en neuropédiatrie avec Stéphane Auvin, Amy Chappell et Catherine Chiron.

5.7 Investissements

5.7.1 Investissements réalisés sur le premier semestre 2021 et aux cours des deux derniers exercices

Les investissements en immobilisations incorporelles sont principalement constitués de logiciels bureautiques. Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	25	25
Augmentations de l'exercice	17	17
Diminutions de l'exercice	-20	-20
Situation au 31 décembre 2019	21	21
Augmentations de l'exercice	44	44
Diminutions de l'exercice	-	-
Situation au 31 décembre 2020	66	66
Augmentations de la période	156	156
Diminutions de la période	-	-
Situation au 30 juin 2021	221	221

Les investissements en immobilisations corporelles sont principalement constitués d'installations techniques et matérielles. Le financement des équipements les plus importants est réalisé via des emprunts bancaires. Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminution droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	1 326	777	321	1 364	3 788
Augmentations de l'exercice		9	12	80	100
Diminutions de l'exercice			-25		-25
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)			8		8
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Situation au 30 juin 2021	1 326	786	316	1 444	3 872

La mise en œuvre de la norme IAS 23 « Intérêts d'emprunts » n'a pas conduit à activer d'intérêts, en l'absence d'actifs éligibles.

Les investissements financiers sont principalement constitués de garanties (293 K€ au 30 juin 2021, 392 K€ au 31 décembre 2020 tout comme en 2019, 9 K€ au 31 décembre 2018). Leur détail par nature

est présenté dans la note 7.1.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

Les actifs financiers courants d'un montant de 172 K€ au 30 juin 2021, 271 K€ au 31 décembre 2020, 195 K€ au 31 décembre 2019 et 170 K€ au 31 décembre 2018, correspondent au montant mis à disposition au titre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont Société de Bourse en décembre 2017 et entré en vigueur à l'issue de la période de stabilisation le 7 janvier 2018. Le montant mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité était de 300 K€ au démarrage du contrat en décembre 2017, et a été augmenté de 100 K€ en avril 2018.

5.7.2 Investissements en cours et futurs

La Société s'est engagée début juillet 2019 à acquérir une machine de conditionnement développée spécialement et à implanter sur le site de production d'Elaiapharm afin de permettre le conditionnement primaire de son produit Sibnyal à l'échelle industrielle sur le site de production et réduire les coûts de revient. Le développement de la machine est toujours en cours. La livraison et la qualification de cette machine devraient intervenir en 2022. Le coût de la machine, incluant le processus de qualification est de l'ordre de 2,5 M€.

5.7.3 Questions environnementales

Dans la mesure où la Société ne possède aucun site de fabrication, les efforts directs pour la mise en œuvre d'une stratégie bas carbone sont limités. Pendant le processus de développement la Société prend en compte les questions environnementales en limitant les matières premières et l'emballage. La Société participe de façon indirecte à prévenir les pollutions, réduire les déchets et minimiser la consommation de ressources par le choix de ses sous-traitants et le suivi des procédés de fabrication.

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Description sommaire du Groupe

A la date du Document d'Enregistrement Universel, Advicenne détient à 100% une filiale aux Etats-Unis, tel que reflété par l'organigramme ci-dessous :



6.2 Liste des filiales importantes de la Société

Advicenne Inc., dont le principal établissement est situé 874 Walker Road, Suite C, City of Dover, County of Kent, 19904 Etats-Unis d'Amérique, immatriculée dans l'Etat du Delaware.

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société avec l'ensemble des informations contenues dans le Document d'Enregistrement Universel et notamment :

- Les comptes consolidés de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020 et les comptes individuels de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2019, et 2018 établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*), figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel, concernant l'exercice clos le 31 décembre 2020 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel, concernant les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2018.
- Les comptes consolidés semestriels résumés établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*) pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2021 figurent dans la section 18.2 du Document d'Enregistrement Universel.

7.1 Situation financière

7.1.1 Evolution et activités de la Société

La Société, immatriculée le 23 avril 2007, est une société pharmaceutique qui développe des produits pédiatriques innovants dans le domaine de la néphrologie (maladies rénales) et de la neurologie en vue de leur commercialisation. Ses travaux de recherche sont orientés sur le traitement de maladies orphelines en néphrologie et de maladies neurologiques.

Pour financer les travaux de recherche, la Société a été financée, depuis sa création, par :

- des levées de fonds successives pour un montant total de 0,9 M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés ;
- un deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 & 2013) auprès des fonds InnoBio (Bpifrance Investissement) et iXO Private Equity et de personnes privées dans le but de financer les premières études cliniques (phase I et II) ;
- un troisième tour de financement en 2013 d'un montant de 3,8 M€ réalisé en 2013 auprès des fonds historiques ;
- un quatrième tour de financement le 9 mars 2017 d'un montant de 15,9 M€ réalisé en mars 2017 auprès des investisseurs historiques et de nouveaux investisseurs (IRDI SORIDEC, Cemag Invest, MI Care) ;
- des emprunts obligataires convertibles en actions d'un montant de 2,5 M€, qui ont été convertis en actions de préférence C dans le cadre du dernier tour de financement de mars 2017 ;
- une augmentation du capital pour un montant de 27 M€ lors de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris fin 2017 ;
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;
- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO, ISI, FP7 ;

- un accord de financement de 20 M€ avec la Banque Européenne d'Investissement obtenu en 2019 dont 7,5 M€ ont été tirés en 2020 ;
- un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) d'un montant de 4,3 M€ obtenu en octobre 2020 ; et
- une augmentation du capital pour un montant de 9,4 M€ en juin 2021.

Les travaux de recherche ont permis de développer l'ADV6209, un produit dans la sédation modérée, et d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Ce produit a été cédé à Primex Pharmaceuticals (voir en ce sens la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel).

La Société a également développé l'ADV7103, un produit ayant reçu une opinion positive de l'EMA pour une première indication en Europe, et faisant l'objet d'un essai clinique de phase III aux Etats-Unis d'Amérique pour la même indication ainsi que d'un autre essai de phase III en Europe pour une deuxième indication. Ce produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe en mai 2021 et en juillet 2021 pour le Royaume-Uni dans l'indication dRTA.

La Société finance d'autres projets de développement à un stade plus précoce.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société réalise un chiffre d'affaires encore faible et consacre autour de 50% de ses coûts d'exploitation à des fins de recherche et développement.

Le modèle économique de la Société s'appuie sur une structure de coûts fixes réduite et un large recours à la sous-traitance, notamment pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques ainsi que le développement pharmaceutique. Pour la distribution de ses produits, la Société entend s'appuyer sur des distributeurs commerciaux.

Au 30 juin 2021, le groupe employait 29 salariés dont 19 affectés à la recherche & développement.

7.1.2 Les indicateurs clés de performance

Pour 2021, l'activité principale d'Advicenne reste le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire d'ADV7103 combinée à la commercialisation récente de Sibnaya, ainsi que le bon déroulement des études cliniques en cours en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique.

Pour 2020, l'activité principale d'Advicenne reste le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire visant l'approbation du dossier technique en vue de l'enregistrement d'ADV7103, ainsi que le bon déroulement des études cliniques en cours en Europe et aux Etats-Unis.

En 2018, la Société a réalisé en France ses premières ventes d'ADV7103 sous ATU nominative, depuis mars 2020 le produit bénéficie d'une ATU de cohorte dans l'indication de la dRTA et depuis mai 2021 est commercialisé en post-ATU.

La performance de la Société se mesure :

- à la réussite de ses études cliniques, avec les résultats positifs des études B21CS et B22CS concernant l'ADV7103 ;
- au plan de commercialisation de l'ADV7103 en Europe ;
- à l'obtention de l'AMM et les ventes d'Ozalin ;
- à l'obtention des autorisations pour initier de nouvelles études.

7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société

Après l'obtention de l'AMM en Europe et au Royaume-Uni, la société recherche activement des partenaires commerciaux dans les principales zones économiques géographiques européennes pour assurer la commercialisation de son produit Sibnaya (ADV7103). Dans certains pays, la société a engagé les premières négociations de prix et de remboursement.

Dans cette perspective, les premiers lots de production industrielle de Sibnaya (ADV7103) ont été réalisés avec Elaiapharm.

Les études cliniques temporairement suspendues du fait de la pandémie COVID-19 vont reprendre aux Etats-Unis pour la dRTA.

La Société entend soumettre des demandes de désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans l'ATRd et dans la cystinurie également aux Etats-Unis.

7.2 **Résultats d'exploitation**

7.2.1 Facteurs importants influant sensiblement le résultat d'exploitation de la Société

Les produits des activités courantes sont constitués :

- de chiffre d'affaires sur les produits pris en licence pour le marché français, Levidcen® et Likozam®, dont les ventes constituent la majeure partie des revenus à ce jour ;
- de chiffre d'affaires sur les produits développés en interne, avec un accès au marché encore limité. ADV7103 est disponible sous un statut d'ATU nominative en France depuis août 2018 et en ATU de cohorte dans l'indication de la dRTA depuis mars 2020. Il est disponible sous son indication Sibnaya pour la dRTA en Europe depuis mai 2021 et au Royaume-Uni depuis juillet 2021 ;
- les revenus des partenariats sont composés des paiements d'étapes liés au contrat Primex (voir section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel), et
- les autres produits de l'activité sont principalement constitués du Crédit Impôt Recherche (CIR) : à ce jour, Advicenne remplit les critères pour bénéficier du remboursement du CIR. Le montant du CIR varie selon les dépenses éligibles, notamment de la masse salariale et les dépenses de sous-traitance liées aux projets de R&D répondant aux critères fixés par l'administration fiscale.

Les frais concernent les salaires et dépenses externes.

- Les frais de recherche et développement sont liés à l'avancement des différents projets de recherche. L'avancement de l'étude clinique dans la cystinurie en Europe, ainsi que les études cliniques aux Etats-Unis, engendreront des dépenses importantes. Les dépenses de R&D comprennent notamment :
 - Les dépenses de personnel en charge des travaux de recherche ;
 - Les dépenses de sous-traitance concernant les CMOs, études cliniques, conseil scientifique, réglementaire ;

- Les frais de commercialisation et de marketing sont constitués des dépenses (dépenses externes et frais de personnel) pour la promotion des produits. Pour les produits en licence, Likozam® et Levidcen®, sur le marché français, la promotion se fait par l'information médicale par les responsables scientifique et commerciaux, les congrès, les symposiums, etc. ; Pour les produits en développement les frais de commercialisation et de marketing correspondent aux dépenses pour préparer l'accès au marché.
- Les dépenses de frais de structure et généraux sont liées aux fonctions de support de la société et sont constitués des frais de personnel, des loyers, dépenses de fonctionnement, des honoraires juridiques, comptables, communication et business développement.

7.2.2 Formation du résultat net

L'évolution du résultat opérationnel et résultat net est le suivant :

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Chiffre d'affaires	2 062	1 663	963	1 364	1 096	757
Revenu des partenariats	-	-	5 000	10	-	-
Autres produits de l'activité	1 503	921	961	372	523	368
Produits des activités courantes	3 564	2 584	6 924	1 746	1 619	1 125
Charges opérationnelles	-17 700	-16 832	-12 216	-9 293	-9 334	-7 901
Résultat opérationnel	-14 136	-14 248	-5 292	-7 547	-7 715	-6 776
Résultat avant impôt	-14 817	-14 198	-5 015	-8 003	-7 696	-6 806
Résultat net	-14 846	-14 498	-5 015	-7 990	-7 696	-6 806

Le résultat opérationnel de 2018 est fortement impacté par le revenu des partenariats, composé de paiement d'étapes, qui connaissent une grande fluctuation. Les charges opérationnelles sont en hausse et reflètent une augmentation l'activité de recherche et développement, ainsi que la préparation des activités commerciales en Europe.

Produits des activités courantes

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Chiffre d'affaires	2 062	1 663	963	1 364	1 096	757
Revenu des partenariats	-	-	5 000	10	-	-
Autres produits de l'activité	1 503	921	961	372	523	368
Produits des activités courantes	3 564	2 584	6 924	1 746	1 619	1 125

Le chiffre d'affaires atteint 2.062 K€ en 2020, 1.663 K€ en 2019 comparé à 963 K€ en 2018. Les ventes de Likozam et Levidcen, produits pris en licence, sont en hausse de 24% en 2020 comparativement à 2019. En 2018, les premières ventes d'ADV7103 sous un statut d'ATU nominative ont été réalisées en France ; la forte croissance enregistrée en 2019 continue en 2020, accompagnée d'une ouverture en Espagne, aux pays du Nord de l'Europe et à l'Angleterre.

Au 30 juin 2021, le chiffre d'affaires atteint 1.364 K€ comparé à 1.096 K€ à fin juin 2020. La hausse est liée à la croissance des ventes de Likozam et Levidcen, ainsi que de celles de ADV7103 en France. Depuis mars 2020, ADV7103 est disponible sous un statut ATU de cohorte dans l'indication dRTA.

Depuis mai 2021 et son autorisation de mise sur le marché en Europe, ADV7103 est disponible sous son appellation Sibnaya dans l'indication dRTA.

Le revenu des partenariats est exclusivement lié au contrat signé avec Primex Pharmaceuticals dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel). En 2018, à la suite de l'obtention de l'AMM pour ADV6209, un produit de 5 M€ a été comptabilisé, dont 2 M€ avait été encaissés à la signature du contrat en 2016, et 3 M€, liés au deuxième paiement d'étape, encaissés au premier semestre de 2019.

Les autres produits d'activité sont essentiellement liés au CIR (crédit impôt recherche), pour lequel les montants sont en corrélation avec l'activité de recherche de la Société. Le montant du CIR varie selon les dépenses éligibles, notamment de la masse salariale et les dépenses de sous-traitance liées aux projets de R&D répondant aux critères fixés par l'administration fiscale.

Charges opérationnelles

Charges opérationnelles (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Coût des marchandises vendues	-886	-691	-474	-540	-426	-334
Frais de recherche et développement	-8 146	-8 562	-7 218	-4 713	-4 567	-3 948
Frais de commercialisation et de marketing	-3 827	-4 010	-2 220	-1 631	-2 009	-1 960
Frais de structure et généraux	-4 841	-3 569	-2 304	-2 409	-2 332	-1 659
Charges opérationnelles	-17 700	-16 832	-12 216	-9 293	-9 334	-7 901

Les charges opérationnelles sont composées des coûts des marchandises vendues, des frais de recherche et développement, des frais de commercialisation et de marketing, et des frais de structure et généraux.

L'ensemble des charges opérationnelles est en hausse de 868 K€ en 2020 par rapport à 2019.

A fin juin 2021, les charges opérationnelles s'élèvent à 9.293 K€ par rapport à 9.334 K€ pour le premier semestre de 2020.

L'augmentation (27%) des coûts des marchandises vendues résulte de celle du chiffre d'affaires.

L'augmentation des frais de recherche et de développement pour un montant de 1.344 K€ en 2019 par rapport à 2018 est imputable à la poursuite de l'étude clinique de phase II/III aux Etats-Unis avec ADV7103 dans la première indication la dRTA, ainsi l'étude clinique de phase III en Europe avec ADV7103 dans une deuxième indication, la cystinurie. La diminution des frais en 2020 par rapport à 2019 est essentiellement liée au décalage d'essais cliniques. Ce décalage a également un impact significatif sur le premier semestre 2021 par comparaison au premier semestre 2020.

Les frais de commercialisation et marketing comportent les frais de commercialisation de Likozam et Levidcen ainsi que les dépenses préparatoires à la commercialisation d'ADV7103 en Europe dont le « market access » et le travail de terrain initié dans les 5 pays ciblés prioritairement (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne) ainsi que des études de marchés aux Etats-Unis. Ces dépenses présentent un léger recul malgré l'augmentation du chiffre d'affaires. La diminution sensible de ces frais de commercialisation et de marketing sur le premier semestre 2021 par rapport au premier semestre 2020 traduit les économies réalisées sur les forces de vente.

L'augmentation des frais de structure et généraux d'un montant de 1.272 K€ en 2020 par rapport à 2019 est liée majoritairement aux formalismes applicables aux sociétés cotées et ainsi qu'au renforcement de l'équipe financière. Les mêmes frais de structure et généraux sont de nouveau en légère hausse sur le premier semestre 2021 comparativement au premier semestre 2020 : cela reflète l'impact ponctuel de la réorganisation des activités désormais finalisée.

8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir également les notes 7.1.7 et 7.1.10 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 telles qu'adoptées par l'Union Européenne et figurant à la section 18.1.6 et 18.2.6 du Document d'Enregistrement Universel.

8.1 Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement

8.1.1 Financement par le capital

Le tableau ci-dessous synthétise les augmentations de capital en valeur jusqu'au 31 octobre 2021. :

Periode	Montant brut levés (€)	Opération
2007	125 000	inscription initiale
2008	550 000	Augmentation investisseurs privés
2009	180 000	Augmentation investisseurs privés
2010	180 000	Augmentation investisseurs privés
2011	3 507 643	Augmentation actions A tranche 1 (Innobio / IXO / privés)
2013	1 600 002	Augmentation actions A tranche 2 (Innobio / IXO / privés)
2013	3 800 019	Augmentation actions B (investisseurs historiques)
2014	3 349	Exercice BSPCE
2017	3 119 034	Conversion des obligations convertibles précédemment émises en actions C
2017	15 849 985	Augmentation en numéraires actions C (investisseurs historiques / IRDI Soridex / MI care / Cemag invest)
2017	27 000 005	Augmentation en numéraires Introduction en Bourse et conversion des actions de préférence en actions ordinaire
2018	836 861	Augmentation en numéraire - surallocation
2019	1 009 308	Augmentation en numéraire - exercice BSA/BSPCE
2020	661 890	Augmentation en numéraire - exercice BSA/BSPCE
2021	266 200	Augmentation en numéraire - exercice BSA/BSPCE
2021	9 421 280	Augmentation investisseurs privés
TOTAL	68 110 575	

La Société a reçu depuis sa création un total de 68,1 M€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) par le biais de l'apport des fondateurs et de cinq levées de fonds successives, de son introduction en bourse en décembre 2017 et d'un placement privé en 2021.

8.1.2 Financement par avances remboursables et subventions

La Société a conclu des contrats d'aide à l'innovation auprès de différents organismes nationaux et européens et a reçu des subventions et des avances remboursables, dont les montants sont détaillés ci-après.

en K€	Autres AFT	F4K	Kiekids	Toupi	Assurance Prospection	TOTAL
Avant 2017		-	178	-502	-	-324
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance				-111		-111
Encaissement Subvention				111		111
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2018		-	-	-	-	-
Encaissement Avance					276	276
Remboursement Avance		-76				-76
Encaissement Subvention		61				61
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2019		-15	-	-	276	261
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance						-
Encaissement Subvention						-
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2020		-	-	-	-	-
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance						-
Encaissement Subvention						-
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2021 (6 mois)		-	-	-	-	-
Subtotal avances remboursables	-	-	-	-	276	276
Subtotal subventions	286	162	1 136	134	-	1 718
TOTAL	286	162	1 136	134	276	1 994

Les subventions sont comptabilisées en produits, au prorata des frais engagés. Les avances remboursables restent enregistrées au bilan jusqu'au moment du remboursement ou de la prononciation de l'échec du projet.

A la suite de la demande d'arrêt du projet Toupi en octobre 2016 la Société a remboursé, à la demande de Bpifrance Financement, en mai 2017 le trop-perçu de 391 K€ d'avances remboursables (sur un total de 502 K€ au 31 décembre 2016) et de 111 K€ de subvention (soit l'intégralité du montant au 31 décembre 2016). En février 2018, l'avance remboursable de 111 K€ a été transformée en subvention par Bpifrance Financement.

La subvention européenne pour le projet Kiekids s'est terminée en mars 2017, le dernier paiement a été reçu en octobre 2017 pour un montant de 178 K€.

Une assurance prospection a été obtenue auprès de la BPI pour le développement de la société en Allemagne et au Royaume-Unis, un premier versement a été encaissé fin 2019 pour un montant de 276 K€.

Le détail des termes des avances remboursables est présenté dans la note 7.1.11 de l'annexe aux comptes individuels établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

8.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société a bénéficié d'un montant global de 6.9 M€ au titre du crédit d'impôt recherche depuis sa création en 2006. Le crédit d'impôt recherche dégagé au titre de 2020 s'élève à 1.341 K€. Le CIR au titre de l'année 2020 n'a pas été reçu en juin 2021.

(en K€)	2021	2020	2019	2018
CIR au titre 2017				870
CIR au titre 2018			821	
CIR au titre 2019		851		
CIR au titre 2020	1 360			
Financement par CIR	1 360	851	821	870

8.1.4 Financement par emprunt

Le tableau ci-dessous présente les emprunts bancaires contractés par la Société.

en K€	Montant nominal en K€	Durée	Date de début	Taux	Restant dû au 30 juin 2021
Equipement avant 2015	219			3,64%	0
Equipement	191	48 mois	20/11/2015	2,45%	0
Fonds de roulement	500	48 mois	03/04/2017	2,45%	44
Emprunt BEI	7 500	60 mois	24/06/2020	chapitre 20.4	7500
Emprunt PGE	4 300	12 mois - max 72 mois	16/10/2020	1,00%	4 300
Financement par emprunts	12 710				11 844

La Société finance les investissements les plus importants en équipement par un emprunt bancaire. La Société a aussi contracté un emprunt pour le fonds de roulement en 2017. La société a contracté 5 emprunts bancaires depuis sa création qui sont à des taux fixes compris entre 2,45% et 3,64% et portent sur des durées de 36 à 48 mois, ainsi qu'un prêt sur l'honneur à taux zéro de 48 K€ souscrit, lors de sa création en 2006, auprès de Créalia et intégralement remboursé depuis.

Par ailleurs, la Société a émis des obligations convertibles en juillet 2015 pour un montant de 2,5M€. Ces obligations convertibles, ainsi que les intérêts y afférant, ont été intégralement convertis en actions de préférence C lors de l'augmentation du capital de mars 2017 (voir la note 7.1.11 de l'annexe aux comptes individuels établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel).

Il n'y a pas de covenant associé aux différents emprunts.

En juillet 2019, la Société a souscrit un emprunt avec la Banque Européenne d'Investissement pour un montant de 20 M€, pour financer le développement d'un portefeuille de produits pour le traitement pédiatrique des maladies rénales et neurologiques orphelines, et plus particulièrement le candidat-médicament ADV7103. Le prêt est divisé en trois tranches avec une maturité de cinq ans, et les tirages sont conditionnés aux activités et au financement de l'entreprise.

- une première tranche, conditionnée en particulier du dépôt auprès de l'Agence Européenne du Médicament d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'ADV7103 dans l'indication ATRd, a été tirée en date du 24 juin 2020 pour 7,5 millions d'euros;
- une deuxième tranche d'un montant de 5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées à l'activité et au financement de l'entreprise; et
- une troisième tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées au produit ADV7103 et à son chiffre d'affaires.

Dans le cadre d'un accord de royalties, associé au contrat de prêt, la Société s'est engagée à verser à la BEI une rémunération complémentaire annuelle calculée sur le chiffre d'affaires de la Société.

Les détails du contrat d'emprunt se trouvent dans le chapitre 20.4.

Le 16 octobre 2020, la Société a également conclu un emprunt dans le cadre d'un prêt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4.3 M€. Le remboursement du capital et des intérêts est différé d'un an et pourra être remboursé sur une période de 5 ans maximum.

8.1.5 Engagement hors bilan au 31 décembre 2020

ENGAGEMENTS FINANCIERS (en K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Nantissements de fonds de commerce	110	691
Bail commercial		
Engagements donnés	110	691
Engagements reçus	-	-
Engagements nets	110	691

Les engagements sont principalement adossés aux emprunts contractés par la Société pour le financement d'investissements spécifiques, tels que des équipements, et son fonds de roulement.

Afin de garantir les emprunts d'investissements et le fonds de roulement, la Société a accordé à ses emprunteurs des nantissements sur son fonds de commerce situé à Nîmes, qui n'ont pas entraîné de cession d'actifs. Il est précisé qu'à ce titre aucune sûreté n'a été accordée par la Société sur ses droits de propriété intellectuelle.

8.2 Flux de trésorerie

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net	-14 846	-14 198	-5 015
Amortissements et provisions	217	305	131
Paiement fondé sur des actions	605	516	500
Autres produits et charges calculés	-122	46	-111
Cout de l'endettement financier	553	28	10
Capacité d'autofinancement	-13 593	-13 303	-4 484
Incidence de la variation des stocks	-239	-188	-145
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	1 035	1 557	-4 213
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	1 102	2 459	-1 339
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-11 694	-9 475	-10 181

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 se sont élevés à respectivement -11.694 K€, -9.475 K€ et -10.181 K€

Au 30 juin

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Résultat net	-7 990	-7 696	-6 806
Amortissements et provisions	206	167	313
Paiement fondé sur des actions	164	314	299
Autres produits et charges calculés	-50	40	-139
Cout de l'endettement financier	477	28	5
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	8		
Capacité d'autofinancement	-7 185	-7 147	-6 328
Incidence de la variation des stocks	360	-64	-165
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	-331	588	1 741
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 371	894	688
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-8 527	-5 729	-4 064

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les 1^{er} semestres 2021, 2020 et 2019 sont négatifs de respectivement de 8.527 K€, 5.729 K€ et 4.064 K€.

Au 30 juin 2021 :

- l'incidence positive de la variation des stocks,

- l'incidence négative de la variation des créances est due à la non-réception du CIR au titre de 2019,
- l'incidence négative de la variation des dettes est liée à la diminution des dettes fournisseurs.

Au 30 juin 2020 :

- l'incidence positive de la variation des créances est due à la diminution de la créance CIR,
- l'incidence positive de la variation des dettes est liée à l'augmentation des dettes fournisseurs.

Au 30 juin 2019 :

- l'incidence positive de la variation des créances est due au paiement d'étape de 3 M€ par Primex, partiellement compensé par l'augmentation de créances pour le CIR (CIR 2018 payé au deuxième semestre 2019), et
- l'incidence positive de la variation des dettes est liée à l'augmentation des dettes fournisseurs.

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

Au 31 décembre

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-575	-934	-142
Actions auto détenues	-41	-43	-330
Acquisition d'actifs financiers	-78	-135	130
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-694	-1 112	-342

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 s'est élevée respectivement à 694 K€, 1.112 K€ et 342 K€.

La Société a décidé en 2019 d'investir dans une machine de conditionnement primaire, installé dans les locaux de son partenaire Elaiapharm pour le conditionnement de l'ADV7103 en vue de sa commercialisation. Un premier acompte a été versé en 2019, et un second en 2020.

L'actif financier correspond principalement aux fonds bloqués dans le cadre de la mise en place d'un contrat de liquidité.

Au 30 juin

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-256	-433	-109
Actions auto détenues	-99	-40	-64
Acquisition d'actifs financiers		-1	-110
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-104		
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-459	-473	-282

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les périodes de 6 mois closes les 30 juin 2020, 2019 et 2018 s'est élevée respectivement à 459 K€, 473 K€ et 282 K€.

La variation des immobilisations est principalement liée au versement du deuxième acompte pour la machine de conditionnement début 2020.

La variation de l'acquisition des actions en auto-détention est lié aux mouvements dans le cadre du contrat de liquidité.

L'augmentation de l'actif financier au 30 juin 2019 correspond à la garantie versée pour la location des bureaux à Nîmes et Paris.

8.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Augmentation de capital	662	1 009	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	12 121	276	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-254	-302	-172
Intérêts reçus (versés)			
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	12 529	983	571

La Société a procédé à plusieurs augmentations de capital depuis sa création en 2007 (voir notamment la section 19.1.7 du Document d'Enregistrement Universel), et a reçu le versement d'avances remboursables (voir la section 8.1.2. du Document d'Enregistrement Universel).

En 2018, l'augmentation du capital est liée à l'exercice partiel par les banques introductrices de l'option de surallocation qui leur a été accordée par la Société dans le cadre de son introduction en bourse, pour un montant net de 0,7 M€ prime incluse.

En 2019, l'augmentation du capital est liée à l'exercice des BSPCE/BSA pour un montant de 1 M€, prime incluse. La même année, la Société a contracté une assurance prospection pour laquelle elle a reçu une avance de 276 K€.

Le flux de trésorerie lié au financement en 2020 s'explique par une augmentation de capital de 662 K€ à la suite de l'exercice des BSPCE/BSA (émission de 205 500 actions) et l'émission de 12.121 K€ d'emprunt.

Au 30 juin

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Augmentation de capital	9 089	16	71
Emission d'emprunts & d'avances remboursables		7 500	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-140	-118	-123
Intérêts reçus (versés)			
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	8 949	7 398	-52

L'augmentation du capital au premier semestre 2021 est liée à la levée de fonds de 9,4 M€ réalisée le 23 juin.

L'augmentation du capital de 16 K€ au premier semestre 2020 et de 71 K€ au premier semestre 2019 est liée à l'exercice des BSPCE/BSA.

L'émission d'emprunt au premier semestre 2020 s'explique par le versement de la première tranche de l'emprunt contracté auprès de la Banque Européenne d'Investissement (cf. 20.4) pour un montant de 7,5 M€.

8.3 Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société. Aux 31 décembre 2020, 2019 et 2018 la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent respectivement à 16.771 K€, 16.629 K€ et 26.232 K€, exclusivement composés de dépôts bancaires à court terme. Au 30 juin 2021, la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent à 16.733 K€.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à respectivement 3.272 K€, 16.720 K€ et 29.394 K€ à fin 2020, 2019 et 2018. A fin juin 2021, les capitaux propres s'élèvent à 4.491 K€.

La baisse des capitaux propres est principalement liée au résultat opérationnel déficitaire de la période.

PASSIF (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Capital social	1 724	1 683	1 612	1 990	1 684	1 618
Primes liées au capital	29 799	53 235	52 296	38 621	29 193	52 692
Réserves	-13 404	-23 999	-19 500	-28 129	-13 755	-24 499
Résultat net	-14 846	-14 198	-5 015	-7 990	-7 696	-6 806
Total capitaux propres	3 272	16 720	29 394	4 491	9 425	23 005

L'analyse de l'endettement financier net se présente comme suit :

Endettement (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018	30 juin 2021	30 juin 2020	30 juin 2019
Dettes financières	13 797	1 612	420	14 108	9 080	1 576
dont non courantes	9 247	1 324	172	13 848	8 791	1 191
dont courantes	4 550	288	248	260	288	385
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 771	16 629	26 232	16 733	17 825	21 835
Total endettement net	-2 974	-15 017	-25 812	-2 625	-8 745	-20 259

Les dettes financières sont essentiellement constituées d'emprunts bancaires en 2020, 2019 et 2018. Leur diminution au 31 décembre 2018 est liée au remboursement des emprunts à hauteur de 172 K€ et à la conversion en subvention du solde d'une avance remboursable de Bpifrance financement à hauteur de 111 K€ (cf. 8.1.2). L'augmentation de la dette non courante au 31 décembre 2019 s'explique par le traitement des contrats de location selon la norme IFRS16, le montant de l'engagement futur des contrats de location pour les bureaux à Nîmes, Grenoble et Paris étant entièrement enregistré comme dette.

Au 30 juin 2020, l'augmentation de la dette non courante s'explique par le versement de la première tranche de l'emprunt contracté avec la Banque Européenne d'Investissement (cf. 20.4) pour un montant de 7.5 M€.

L'endettement financier net au 31 décembre 2020 s'élève à -2.974 K€ à la suite de l'augmentation des dettes financières en lien avec l'obtention des prêts garantis par l'Etat à hauteur de 4,3 M€.

Au 30 juin 2021, l'endettement financier net s'élève à -2.749 K€, proche de son niveau du 31 décembre 2020, à la suite de l'augmentation de capital de 9,4 M€ intervenue en juin 2021 qui a compensé la consommation de trésorerie de la période.

La Société, dispose d'un financement supplémentaire potentiel de 12,5 M€ (les deux dernières tranches d'un prêt divisé en trois tranches d'une maturité de cinq ans et de respectivement 7,5, 5 et 7,5 millions d'euros, conditionnée aux activités et au financement de l'entreprise) dans le cadre de l'accord de financement signé le 2 juillet 2019 avec la Banque Européenne d'Investissement, tel que décrit aux sections 8.1 et 20.4 du Document d'Enregistrement Universel.

Au-delà de son horizon de liquidité (voir en ce sens le risque de liquidité figurant à la section 3.4.1 du Document d'enregistrement Universel), la Société pourrait faire appel à des financements supplémentaires, dilutifs ou non dilutifs, afin de financer son exploitation, son développement et le démarrage de nouveaux programmes, ou voir son exploitation financer la poursuite de l'activité, notamment par la signature de partenariats.

8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant

8.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

La Société considère qu'elle aura besoin des financements supplémentaires dans les années à venir. La Société a déjà entrepris l'analyse des différentes possibilités de financement en complément du contrat signé avec la BEI (voir section 20.4 du Document d'Enregistrement Universel).

Le risque de liquidité est abordé dans la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel), ainsi qu'à la note 10.1 des comptes annuels au 31 décembre 2020 figurant à la section 18.1.6 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La Société a procédé à la date d'émission du présent Document d'Enregistrement Universel, à une revue spécifique de son risque de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au début de l'année 2023, sur la base de sa trésorerie disponible à date et sans tenir compte des 12,5 M€ de financement complémentaire issu de l'emprunt à la BEI dont les conditions ne sont pas remplies à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir conditions dans la section 20.4 du Document d'Enregistrement universel. Par ailleurs, les négociations en cours avec des partenaires commerciaux, notamment dans le cadre de la commercialisation de Sibnaya en Europe depuis mi-2021 devraient permettre d'étendre encore l'horizon de liquidité de la Société.

9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

9.1 Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques

Les activités de recherche et de développement, notamment les tests précliniques, les essais cliniques, les installations, la fabrication et la commercialisation des produits font l'objet d'une réglementation spécifique en France, dans les autres pays de l'Union Européenne, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. La FDA, l'EMA, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), ainsi que des organismes comparables dans d'autres pays imposent des exigences contraignantes pour le développement, la fabrication, l'enregistrement et la commercialisation de médicaments tels que ceux que la Société souhaite développer, notamment des études précliniques et cliniques rigoureuses et d'autres procédures d'autorisation de mise sur le marché.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général plusieurs mois voire années à compter de la date du dépôt de la demande pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits, et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques est soumis, pour l'essentiel, aux mêmes exigences réglementaires dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation, est constitué de cinq étapes : (i) recherche, (ii) développement et essais précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) enregistrement et (v) commercialisation.

Les essais cliniques comprennent en général quatre phases avant toute demande d'autorisation de mise sur le marché, susceptibles de se chevaucher :

- Phase I. Les essais cliniques de phase I consistent à administrer le médicament à l'homme, en général des sujets volontaires sains. Ces études ont pour objet de déterminer les effets sur le métabolisme et l'action pharmacologique du médicament sur l'homme, ses effets secondaires en fonction de la posologie et, si possible, d'obtenir des preuves de son efficacité. En phase I, le médicament est en général testé pour déterminer sa sécurité, notamment ses effets secondaires, sa tolérance en fonction de la posologie, son absorption, sa métabolisation, son excrétion et sa pharmacodynamique.
- Phase II. Les essais cliniques de phase II prennent généralement la forme d'études sur un nombre limité de patients, dont les objectifs sont les suivants : (i) évaluer l'efficacité du médicament pour des indications spécifiques et ciblées, (ii) établir la tolérance aux dosages et la posologie optimale et (iii) identifier les effets secondaires éventuels et les risques. Bien que les phases IIa et IIb ne fassent pas l'objet de définitions légales ou réglementaires précises, la phase IIa décrit en général les essais cliniques de phase II visant à établir l'efficacité, les effets secondaires et les risques en termes de sécurité du médicament. La phase IIb, quant à elle, sert généralement à décrire un essai clinique ultérieur, de phase II lui aussi, mais visant en outre à évaluer la tolérance aux dosages et la posologie optimale.
- Phase III. Lorsque les études de phase II établissent l'efficacité potentielle d'un composé et un profil de sécurité acceptable, le programme d'essais cliniques est étendu pour en démontrer l'efficacité clinique, le dosage optimal et la sécurité sur une population élargie de patients. Les études de phase III portent généralement sur plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de patients et font intervenir plusieurs centres investigateurs.
- Phase IV. Ces essais cliniques sont des études réalisées après autorisation de mise sur le marché du médicament par la FDA. Ils servent à acquérir une expérience complémentaire sur la base du

traitement de patients dans le cadre des indications thérapeutiques prévues, et à vérifier les avantages cliniques du médicament lorsque sa mise sur le marché a été autorisée dans le cadre d'un protocole accéléré. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent parfois satisfaire, en totalité ou en partie, aux exigences des essais cliniques de phase IV en utilisant les données issues d'essais cliniques en cours, mais non requises lors de l'autorisation de la mise sur le marché par la FDA. Ces essais cliniques sont souvent appelés essais cliniques de phases III-IV après autorisation de mise sur le marché. Si les essais cliniques de phase IV ne sont pas effectués dans les délais prescrits, l'autorisation de mise sur le marché des médicaments approuvés dans le cadre d'un protocole accéléré peut être annulée.

9.1.1 Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

Les essais cliniques, le processus d'approbation réglementaire, le suivi de l'innocuité des médicaments et de leur fabrication dans l'Union Européenne sont comparables à ce qui se pratique aux Etats-Unis. En outre, les Etats membres de l'Union Européenne réglementent de manière spécifique et indépendante les prix et les remboursements des médicaments.

Approbation des essais cliniques

La directive européenne n° 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments, établissant un nouveau système d'approbation des essais cliniques au sein de l'Union Européenne, a été transposée en droit national dans les différents pays de l'Union Européenne. A noter que cette directive reste applicable jusqu'au 31 janvier 2023.

Un nouveau règlement essais cliniques (536/2014) entrera en application à partir du 31 janvier 2022, avec une période de transition pour sa mise en œuvre jusqu'au 31 janvier 2023.

D'une manière similaire aux protocoles IND d'essais cliniques aux Etats-Unis, une autorisation préalable par l'autorité compétente du pays membre de l'Union Européenne où l'étude doit se dérouler est nécessaire. En outre, les essais cliniques ne peuvent débuter qu'après avis favorable d'un comité d'éthique compétent, émis après évaluation d'un document de synthèse (IMPD) qui regroupe, d'une part, des informations sur l'évaluation du médicament, la qualité du produit d'investigation, et d'autre part, les données prévues par la directive européenne sur les essais cliniques comme par d'autres documents contenant des instructions détaillées.

Autorisation de mise sur le marché

Les Etats membres de l'Union Européenne peuvent en principe autoriser la mise sur le marché d'un médicament selon l'une des trois procédures suivantes :

-une procédure centralisée, permettant l'obtention d'une seule autorisation de mise sur le marché (AMM) valide dans tous les états membres de l'Union Européenne.

- une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle, permettant l'obtention d'une AMM dans au moins 2 pays de l'Union Européenne.

Procédure centralisée

La procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché relève de l'EMA à Amsterdam et de la Commission Européenne à Bruxelles.

La procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments à usage humain contenant un nouveau principe actif pour traiter : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome

d'immunodéficience acquise (SIDA); le cancer; le diabète; les maladies neurodégénératives; les dysfonctionnements auto-immuns et autres dysfonctionnements immunitaires ; les maladies virales.

Elle est également obligatoire pour les médicaments dérivés de procédés biotechnologiques, tels que le génie génétique ; les médicaments de thérapie innovante, tels que la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ; les médicaments orphelins (médicaments contre les maladies rares).

Elle est facultative pour les autres médicaments innovants contenant de nouvelles substances actives pour des indications autres que celles mentionnées ci-dessus.

Dans le cadre de la procédure centralisée, le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – « CHMP ») est le comité scientifique chargé de transmettre son avis à l'EMA sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des candidat-médicaments à usage humain. Le CHMP est composé d'experts désignés par l'agence nationale du médicament de chaque Etat membre. L'un de ces experts est désigné comme rapporteur chargé de coordonner l'évaluation. Il peut être assisté d'un co-rapporteur désigné parmi les autres membres du CHMP. Celui-ci dispose de 210 jours pour transmettre à l'EMA son avis sur l'autorisation éventuelle de mise sur le marché, et d'un délai supplémentaire si des informations complémentaires sont demandées. Ce processus complexe implique des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des Etats membres et avec de nombreux experts.

Procédure décentralisée

Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun État membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée. La procédure décentralisée peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre de l'UE ou partie à l'accord sur l'EEE. Cette procédure peut être utilisée pour tous les produits non concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée. Un des États est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (« EMR »). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit (« RCP »), une notice et un étiquetage préliminaires, qui sont envoyés aux autres États membres (appelés États membres concernés ou « EMC ») pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RCP, l'étiquetage et le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans l'EMR et les EMC.

Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire lorsqu'un produit a déjà obtenu une AMM dans un État membre de l'UE. En vertu des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétentes des États membres de l'EEE évaluent la balance bénéfices/risques du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

9.1.2 Cadre réglementaire aux Etats-Unis

Les essais, la fabrication, la posologie, la publicité, la promotion, la distribution, l'exportation et la commercialisation des candidat-médicaments d'Advicenne sont soumis à une réglementation spécifique aux Etats-Unis. La loi dite *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* confie à la FDA la mission de réglementer l'activité en rapport avec les médicaments aux Etats-Unis (21 CFR §351 to 360). De

manière générale, les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis :

- modèles et tests précliniques en laboratoire ;
- remise à la FDA d'un dossier d'investigation d'un nouveau médicament, contenant les prérequis pharmaceutiques et non cliniques nécessaires à l'étude clinique avec le protocole d'essais cliniques sur l'homme (*Investigational New Drug* – « IND »), qui doit être approuvé avant le début des essais ;
- mise en œuvre d'essais cliniques sur l'homme, adaptés et rigoureusement contrôlés afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- remise à la FDA d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament (*New Drug Application* – « NDA ») ;
- inspection réputée conforme par la FDA des installations de fabrication du médicament et de la substance active, confirmant le respect des bonnes pratiques de fabrication pour la mise sur le marché (la FDA peut également procéder à des audits des données cliniques (sur les sites d'essais cliniques et chez la société) confirmant les bonnes pratiques cliniques sur les données d'efficacité et de sécurité à l'appui de la NDA) ; et
- examen et approbation de la NDA par la FDA.

Le suivi de ces différentes étapes nécessite du temps, des efforts et des ressources financières substantiels. En outre, la durée nécessaire à l'obtention des autorisations est incertaine, et cette obtention n'est pas garantie. Les études précliniques comprennent des évaluations en laboratoire du candidat-médicament et des études sur des modèles animaux visant à établir sa sécurité et son efficacité. Les résultats des études précliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (IND), dont l'approbation est obligatoire avant tout lancement des essais cliniques.

Approbation des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à administrer le médicament à des sujets volontaires sains ou à des patients, sous la supervision d'un investigateur principal qualifié. Chaque essai clinique doit être évalué et approuvé par un comité de revue indépendant (*Institutional Review Board* – IRB), faisant partie de l'institution où l'essai clinique se déroule, ou ayant compétence au regard de l'institution en question. L'IRB prend en compte, notamment, des considérations d'éthique, la sécurité des sujets ou des patients participant aux essais et le risque de mise en jeu de la responsabilité de l'institution.

La Société, la FDA ou l'IRB peuvent suspendre les essais cliniques à tout moment, notamment s'il apparaît que les sujets ou les patients sont exposés à un risque inacceptable.

Autorisation de mise sur le marché

Les résultats des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la fabrication et la composition du médicament sont soumis à la FDA sous forme d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament servant de demande d'autorisation de mise sur le marché. Lors de l'examen de la NDA, la FDA dispose d'une grande latitude pour exiger du demandeur qu'il produise des données précliniques ou cliniques supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du candidat-médicament.

Avant d'approuver la NDA, la FDA inspecte les sites de fabrication, qu'ils appartiennent à la Société ou à un tiers sous-traitant. Elle n'approuve pas le médicament si les sites de fabrication ne sont pas conformes aux normes GMP. Une fois que le dépôt de la NDA a été accepté, la FDA entame le processus d'examen des données, afin de fournir une réponse au demandeur. Normalement, ce processus dure environ un an. Cette évaluation prend souvent beaucoup plus de temps, la FDA pouvant demander des informations complémentaires ou des clarifications. La FDA peut reporter son approbation de la NDA si les critères réglementaires ne sont pas remplis ; elle peut également exiger des essais ou des informations complémentaires, des essais après autorisation de mise sur le marché, ou la mise en place d'un programme de suivi afin de vérifier la sécurité ou l'efficacité du médicament. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à supposer qu'elle soit accordée, peut prévoir des restrictions portant sur les indications d'utilisation. La FDA peut retirer toute approbation accordée, notamment en cas de non-respect des exigences antérieures ou postérieures à la mise sur le marché, du non-respect des conditions d'approbation, ou pour des raisons de Santé publique après la mise du médicament sur le marché. En outre, la FDA peut exiger des études après mise sur le marché, dites études de phase IV, afin d'effectuer un suivi de la tolérance des médicaments autorisés. La FDA peut limiter la commercialisation du médicament, en fonction des résultats de ces études.

Toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui serait obtenue par Advicenne sera limitée, en toute hypothèse, au traitement des maladies et des états cliniques pour lesquels la sécurité et l'efficacité du médicament auront été établies lors des essais cliniques. Même après autorisation éventuelle de mise sur le marché, la FDA procède à des inspections périodiques et suit en permanence le médicament commercialisé, son fabricant et les sites de fabrication, afin de s'assurer du respect des normes GMP et des autres exigences réglementaires. Toute découverte d'un problème précédemment non identifié concernant un médicament, un instrument, un fabricant ou un site est susceptible d'entraîner des restrictions à la commercialisation ou à la fabrication d'un médicament déjà autorisé, voire le retrait de son autorisation de mise sur le marché et la réexpédition des stocks au fabricant. Le coût de ces mesures peut être extrêmement élevé.

Par ailleurs, la FDA règlemente de manière restrictive la commercialisation et la promotion des médicaments, dans le cadre de normes et de règlements concernant la publicité auprès des consommateurs, la promotion du médicament pour des indications non conformes à son autorisation de mise sur le marché, les activités scientifiques ou de formation financées par les sociétés pharmaceutiques et les activités de promotion du médicament sur Internet. Après autorisation de mise sur le marché, le médicament ne peut être commercialisé que pour les indications prévues, selon les dosages et les posologies autorisés. Toute violation de ces conditions est susceptible de porter atteinte à l'image de la société concernée et peut entraîner l'émission de lettres d'avertissement, l'exigence d'une publicité rectificative et des sanctions civiles et/ou pénales. En outre, Advicenne pourrait être obligée de soumettre et d'obtenir une demande d'approbation d'une nouvelle NDA ou d'une NDA complémentaire si des modifications étaient apportées au médicament, notamment en cas de changement d'indication, de posologie, de processus ou de site de fabrication. Après autorisation de mise sur le marché, la FDA conserve des pouvoirs réglementaires et d'exécution étendus. Elle peut suspendre ou différer toute autorisation, procéder à la saisie du médicament, exiger son retrait du marché, annuler les autorisations, constater les infractions, effectuer des mises en demeure, et entamer des poursuites pénales.

9.2 Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments

Advicenne a été amenée à discuter et négocier le prix et le remboursement de deux médicaments : Levidcen® et Likozam®. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des candidat-médicaments de la Société dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de

gestion intégrés des soins de santé. Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout candidat-médicament dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des analyses pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la valeur économique du candidat-médicament, outre les coûts requis pour obtenir les approbations réglementaires requises.

9.2.1 France et Europe

La plupart des pays autres que les Etats-Unis prévoient une approbation réglementaire des prix et des modalités de remboursement des médicaments. Dans certains pays européens, les autorités exigent, comme condition de remboursement d'un médicament, l'accord de l'exploitant sur un prix de vente maximum ou sur des volumes de ventes dans le pays concerné. Dans certains cas, le prix établi dans l'un de ces pays peut servir de référence dans d'autres pays. Le prix approuvé lors de la première commercialisation dans l'un des pays européens peut donc devenir le prix maximum de référence pour les autres pays européens. En outre, tout prix approuvé dans un pays européen à un niveau inférieur aux prix approuvés antérieurement dans d'autres pays européens peut se traduire par une obligation de réduire les prix dans ces autres pays.

En France, c'est la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) qui est en charge de l'évaluation des médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique). C'est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, représentants des patients et des spécialistes en méthodologie et épidémiologie. A la suite de son évaluation, la Commission donne un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'amélioration du service médical rendu qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles.

Le Service Médical Rendu (SMR) est un composite de l'évaluation d'une spécialité. Il est formulé par la commission de la transparence. Il fonde l'intérêt de la prise en charge de la spécialité par la collectivité. D'après l'article R.163-3 du Code de la sécurité sociale, son appréciation, faite par indication, prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- la définition de la population cible ; et
- son intérêt pour la santé publique.

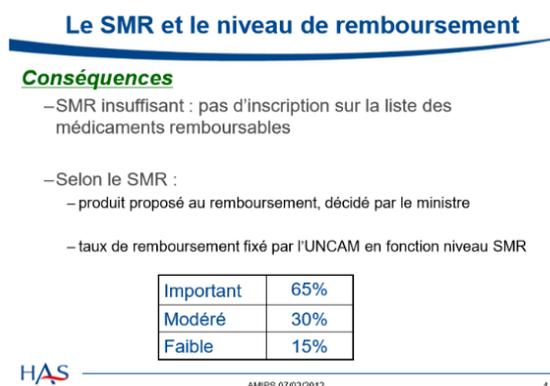
En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible mais justifiant cependant le remboursement ; ou

- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge.

Le SMR d'un médicament est évalué à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites ou lorsque les stratégies thérapeutiques évoluent. Le SMR est apprécié par la commission de la transparence suite à une demande de remboursement d'un médicament. En l'absence de demande de remboursement par le laboratoire, il n'y a pas d'estimation du SMR.

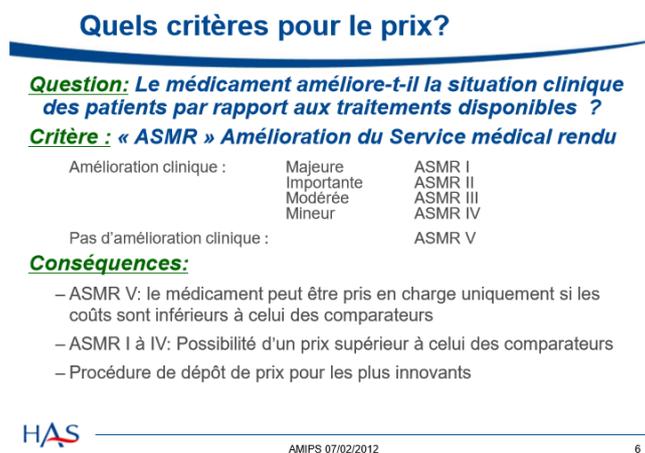
Figure 14 : SMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une amélioration de niveau V (équivalent à "pas d'ASMR") signifie "absence de progrès thérapeutique".

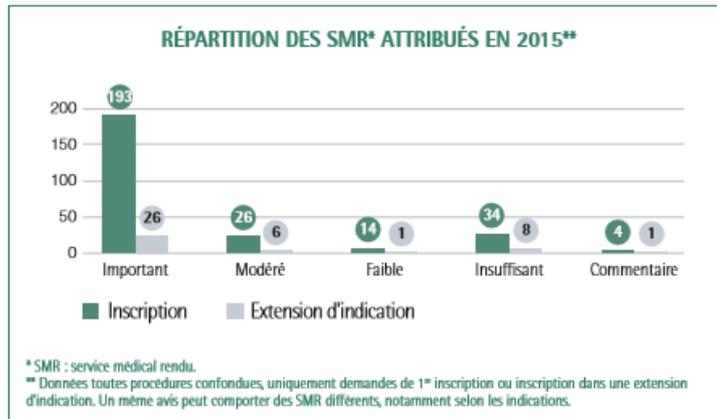
Figure 15 : ASMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

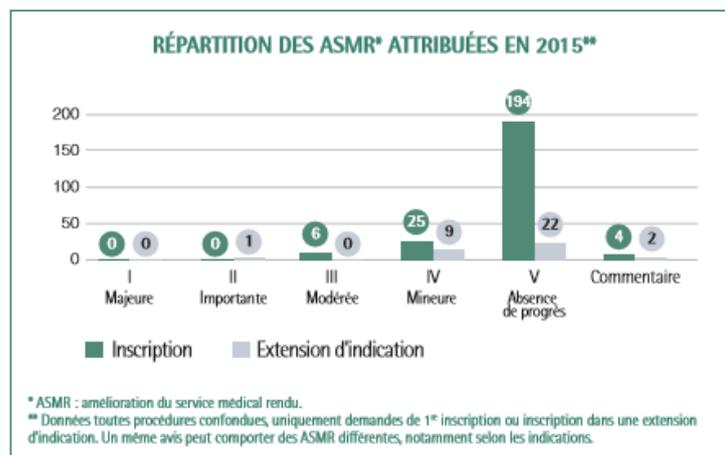
En 2015, la Commission de la Transparence a rendu 805 avis dont 330 renouvellements d'inscription (232 premières inscriptions et 40 demandes d'extension d'indication). Sur les avis rendus consécutifs à des premières inscriptions et extension d'indication, on observe que la HAS a majoritairement accordé des SMR importants (Advicenne a obtenu un SMR important pour Levidcen® en 2015).

Figure 16 : Répartition des SMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

Figure 17 : Répartition des ASMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits de la Société soient remboursés par la sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

9.2.2 Contexte aux Etats-Unis

La capacité d'Advicenne à commercialiser avec succès ses candidat-médicaments et à attirer des partenaires stratégiques dépend, dans une large mesure, de l'existence d'assurances médicales offrant une couverture satisfaisante et le remboursement par des tiers, notamment, aux Etats-Unis, par les organismes de prestations de santé et les compagnies d'assurance privées, par des organismes fédéraux

tels que les programmes Medicare et Medicaid. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité et leur efficacité, mais également leur efficience en fonction de leur coût.

Les pressions politiques, économiques et réglementaires entraînent une mutation profonde de l'industrie de santé aux Etats-Unis. Advicenne prévoit que le Congrès des Etats-Unis, les législateurs des différents Etats et le secteur privé vont continuer à examiner, voire adopter, des politiques de santé visant à contrôler l'augmentation des coûts des soins. Ces mesures de réduction de coûts portent sur les aspects suivants :

- contrôle des remboursements publics des médicaments et des services ;
- contrôles visant les prestataires de santé ;
- remise en cause des prix des médicaments et des services, ou limitation des remboursements, voire non-remboursement, de certains médicaments et traitements, selon diverses méthodes ;
- réforme des lois sur l'importation des médicaments ; et
- développement de l'utilisation de systèmes de gestion des soins prenant la forme d'organismes de prestations de santé concluant avec leurs adhérents des contrats de prise en charge selon un abonnement forfaitaire par personne.

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

10.1 Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice

Depuis la fin du dernier exercice clos au 31 décembre 2020, la Société a poursuivi son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées à la section 5.1. du Document d'Enregistrement Universel.

Pour plus d'information, voir également la note 2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en norme IFRS au 31 décembre 2020, et aux comptes résumés au 30 juin 2021, figurant respectivement à la section 18.1.6 et 18.2.6 du Document d'Enregistrement Universel.

10.2 Événements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

La pandémie de COVID-19 pourrait influencer les perspectives de la Société. Des informations détaillées sont décrit dans la section 3.5 « Risques liés à la crise de la COVID-19 » du Document d'Enregistrement Universel.

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration dont les fonctions de président du Conseil d'Administration et de Directeur Général sont dissociées.

Le fonctionnement des organes d'administration et de direction est décrit à la section 14 du Document d'Enregistrement Universel.

Un descriptif résumé des principales stipulations des nouveaux statuts de la Société figure à la Section 19.2 du Document d'Enregistrement.

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Direction et Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous reflète la composition de la direction, du conseil d'administration et de ses comités à la date du Document d'Enregistrement, conformément au code de gouvernement d'entreprise Middlednext en septembre 2021 et validé en tant que code de référence par l'AMF (le « **Code Middlednext** », accessible sur le site www.middlednext.com).

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur Didier Laurens Directeur général	Date de début mandat : 3 mai 2021 Date de fin de mandat : durée illimitée	Mandats en cours : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Non
Monsieur Laurent Cassedanne Directeur général délégué Pharmacien responsable	Date de début mandat : 1 ^{er} septembre 2021 Durée du mandat : durée du mandat de directeur général de Monsieur Didier Laurens	Mandats en cours : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Ipsen : Directeur Général Délégué – Pharmacien Responsable	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Non

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance (1)	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur David Horn Solomon Président du conseil d'administration Administrateur	Date de nomination en tant qu'administrateur et président du conseil d'administration : respectivement 20 et 23 décembre 2019 Date de fin de mandats : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Mandats en cours : - Solomon LTD : président - Pharnext* : directeur général et administrateur Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : -	Oui ⁽²⁾	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Non
Monsieur Philippe Boucheron Représentant de Bpifrance Investissement, administrateur	Date de 1ère nomination : 29 avril 2011 Date du dernier renouvellement: 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	Mandats en cours en qualité de représentant de Bpifrance Investissement: - Gamamabs Pharma : administrateur - Ademtech : Membre du conseil de surveillance - Corewave : administrateur - Limflow : administrateur - NH TherAguix : administrateur Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : -	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et des rémunérations (Pré sident)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur Thibaut Roulon Administrateur	Date de 1ère nomination : 29 avril 2011 Date du dernier renouvellement: 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	<p>Mandats en cours</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - NH TherAguix : administrateur <p><i>En qualité de représentant de Bpifrance Investissement:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Algotherapeutix : membre du comité stratégique - Imcheck Pharma SAS: membre du comité stratégique - Step pharma SAS : membre du comité de surveillance <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gensight Biologics** : censeur représentant Bpifrance Investissement - Poxel : censeur - TxCell : administrateur représentant Bpifrance Participations - Biom'Up : censeur représentant Bpifrance Investissement - Biom'Up : administrateur représentant Bpifrance Investissement 	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Comité d'audit (membre)
Madame Charlotte Sibley	Date de 1ère nomination : 20 septembre 2018	Mandats en cours :	Oui	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et rémunérations (membre)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Administrateur	Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	- Fort Hill Co, ltd : président du conseil d'administration - Sibley Associates, LCC : président - Valued solutions : membre du conseil de surveillance - Galileo Analytics : membre du conseil de surveillance - Mendelssohn Chorus of Philadelphia : président du conseil d'administration Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : - Taconic Biosciences : président du <i>Nominating/Governance committee</i>			

<p>Monsieur Jean-Michel Petit</p> <p>Représentant de Irdi Soridec Gestion, administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 9 mars 2017</p> <p>Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022</p>	<p>Mandats en cours :</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - IRDInov SAS : président - SOCRI SAS : président - Enobraq SAS : censeur <p><i>En qualité de représentant de Irdi Soridec Gestion, IRDI, IRDInov et SOCRI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ademtech SA : administrateur - Gamamabs SA : censeur - Fineheart SA : censeur - LNC Therapeutics SA : censeur - APSI 3D SAS : administrateur - Micropep Technologies SAS : administrateur - FFLY4U SAS : administrateur - TreeFrog Therapeutics SAS : administrateur - Backbone SAS : administrateur - Swallis Medical SAS : administrateur <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>-</p>	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Comité d'audit (membre)
<p>Madame Catherine Dunand</p>	<p>Date de 1ère nomination : 9 mars 2017</p>	<p>Mandats en cours :</p> <p><i>A titre personnel :</i></p>	Non	Voir section 12.5 du Document	Comité d'audit (président)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Représentant de CEMAG Invest, administrateur	Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	<p>- Promontoires : président</p> <p>- Saul Fondation for Progress : président</p> <p>- Cemag Invest SAS : président</p> <p>- Fondation FAAU : administrateur</p> <p>- Groupe Altavia : administrateur</p> <p>- Altavia France : administrateur</p> <p><i>En qualité de représentant de Cemag Invest:</i></p> <p>- Aryballe Technologies SA: administrateur</p> <p>- Feeligreen SA: administrateur</p> <p>- Diabeloop SA: administrateur</p> <p>- Wandercraft SAS: administrateur</p> <p>- Faber Novel SAS: administrateur</p> <p>- Cosmo Tech SAS: administrateur</p> <p><i>En qualité de représentant de Novinvest Partners:</i></p> <p>- OSO-AI SAS : administrateur</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>Metabolic Explorer : administrateur</p>		d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et rémunérations (membre)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur André Ulmann Administrateur Directeur médical	Date de 1ère nomination : 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	Mandats en cours : - Cemag SAS : président - Cemag Care : président - HRA Pharma : administrateur - Physip : administrateur - IMP : administrateur - Fondation FAAU : président Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Asarina : administrateur	Non	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Non
Madame Hege Hellstrom Administrateur	Date de 1ère nomination : 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	Mandats en cours : - Belnor BVBA : administrateur - Oasmia Pharmaceuticals AB : administrateur - Camurus : administrateur - Jane Goddall Institute Belgium : administrateur Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Sobi AB : <i>President for Europe, Middle East, North Africa and Russia</i>	Oui	Voir section 12.5 du Document d'Enregistrement Universel	Non

* Société dont les actions sont admises sur le marché d'Euronext Growth à Paris.

** Société dont les actions sont admises sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

⁽¹⁾ Au sens du code Middlednext.

⁽²⁾ Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middlednext du fait de sa qualité de président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 28

avril 2021 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

Les membres de la direction et du Conseil d'Administration ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

12.1.2 Autres mandats sociaux

Les mandats exercés par les administrateurs au sein de la Société et en dehors de la Société sont présentés dans le tableau figurant en Section 12.1.1 du Document d'Enregistrement.

12.1.3 Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les personnes énumérées ci-dessus.

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des cinq dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur ou membre de conseil de surveillance à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire ;
- n'a été déchue par un tribunal du droit d'exercer la fonction 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 ;
- n'a fait l'objet de mise en cause ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

12.1.4 Biographies sommaires des membres de la direction et du Conseil d'Administration

Direction

Monsieur Didier Laurens – Directeur Général, de nationalité française, 56 ans



Didier Laurens a rejoint l'équipe Advicenne en mai 2021. Didier dispose d'une large expérience dans le secteur de la finance et de la santé où il a exercé les fonctions de directeur financier et d'analyste financier spécialiste du secteur pharma / biotech. Il était précédemment directeur financier d'Ecential Robotics, une société de technologie médicale non cotée, qui commercialise une solution de robotique pour la chirurgie du rachis.

Didier a précédemment été directeur financier de Pixium Vision (Euronext Paris : ALPIX), directeur financier par intérim de Korian (Euronext Paris : KORI) après en avoir été directeur des financements, de la trésorerie et des relations investisseurs. De 1999 à 2013, Didier a été analyste financier spécialiste du secteur de la santé chez Oddo BHF et Société Générale. Il a dirigé en outre la recherche actions valeurs moyennes de ces deux banques et participé à de nombreuses introductions en bourse dans le domaine de la santé.

Didier est docteur en pharmacie (PARIS V), titulaire d'un DEA de pharmacie galénique et diplômé de la Société Française des Analystes Financiers (CIIA / SFAF) dont il a été l'un des administrateurs.

Monsieur Laurent Cassedanne – Directeur Général Délégué et pharmacien responsable, de nationalité française, 53 ans.



Laurent a rejoint l'équipe Advicenne en tant que Directeur Assurance Qualité en juillet 2021 et est le pharmacien responsable depuis septembre 2021.

Laurent a une large expérience en qualité pharmaceutique dans différents laboratoires et plus particulièrement en tant qu'auditeur qualité groupe chez GSK (1999-2011), puis Directeur de l'audit qualité chez Ipsen (2011-2016). De 2017 à 2019, il a été Vice-Président qualité chez DBV Technologies, puis Consultant qualité chez Curium Cis Bio, Medincell avant de prendre la direction qualité fournisseurs et CMO au LFB.

Laurent est docteur en pharmacie (Paris XI).

Conseil d'Administration

Monsieur David Horn Solomon, Président, de nationalité Canadienne, 61 ans.



David Horn Solomon dispose d'une large expérience dans le secteur des biotechnologies où il a rempli les fonctions de directeur général, d'administrateur et d'investisseur. Il est actuellement directeur général de Pharnext (FR0011191287 - ALPHA) et était précédemment directeur général de Silence Therapeutics (LON: SLN), une société de biotechnologie cotée en bourse au Royaume-Uni, qui développe des traitements à base d'ARNi répondant à des besoins médicaux encore insatisfaits.

David a précédemment été directeur général d'Akari Therapeutics (NASDAQ: AKTX), directeur associé de Sund Capital, un fonds d'investissement nordique spécialisé dans les soins de santé, et directeur général de Bionor Pharma ASA. L'Adlixin®, le produit phare de Zealand Pharma A/S (NASDAQ: ZEAL), a été approuvé aux États-Unis quand David occupait le poste de directeur général de l'entreprise, de 2008 à 2015. L'Adlixin® est maintenant commercialisé par Sanofi en monothérapie et en association avec Lantus sous la marque Soliqua®.

De 2003 à 2006, David a dirigé les investissements dans les soins de santé chez Carrot Capital Healthcare Ventures à New York. Ancien membre du conseil d'administration de TxCell SA (acquise par Sangamo en 2018), et d'Onxeo SA (Euronext Paris : ONXEO), il a également été président de Promosome LLC (La Jolla, Californie).

David a fait ses études à l'Université Cornell de laquelle il a obtenu son doctorat et a été membre du corps enseignant du Collège des médecins et chirurgiens de l'Université de Columbia, deux universités situées dans l'état de New York (États-Unis).

Monsieur Philippe Boucheron, représentant permanent de Bpifrance Investissement, administrateur, de nationalité française, 55 ans.



Philippe Boucheron détient un diplôme d'ingénieur de l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse en Génie Biochimique et en Génétique Microbienne, un master scientifique en Génie Biochimique de L'Ecole Polytechnique de Montréal et un MBA de l'INSEAD (Institut Européen d'Administration des Affaires).

De 1993 à 1996, Philippe fut un collaborateur de BioCapital LP, un des plus grands fonds canadiens de capital risque dédié aux biotechnologies.

De 1997 à 2000, il dirigea l'équipe de recherche actions valeurs moyennes de ING Barings Ferri à Paris où il dédia une part importante de son temps au suivi des valeurs biotechnologiques et santé françaises et européennes.

En 2000, il co-fonda Bioam et devint membre du Directoire ; en 2004, il fut nommé Président du Directoire. Il a un siège aux conseils d'Aureus Pharma, Libragen, Ademtech, Integragen, Cryolog, SSI et TxCell.

À la suite de la fusion de Bioam avec CDC entreprise en juillet 2010, Philippe a rejoint l'équipe investissement direct en sciences de la vie de CDC entreprise (fonds Innobio et Bioam).

Monsieur Thibaut Roulon, administrateur, de nationalité française, 45 ans.



Thibaut Roulon est Directeur d'Investissements Senior, Bpifrance Investissement.

Thibaut Roulon est ingénieur de l'Ecole Centrale de Paris et Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie. Il a débuté sa carrière comme chercheur dans une société de biotechnologie américaine développant des immunothérapies anticancéreuses. En 2005, il a rejoint Bioam Gestion, une société réalisant des investissements de capital-risque dans le domaine des sciences de la vie. En 2010, Bioam a été acquise par Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises).

Au sein de Bpifrance Investissement, il est responsable d'investissements dans des sociétés du secteur des sciences de la vie (amorçage, capital-risque, sociétés cotées), pour différents fonds, dont InnoBio. InnoBio est un fonds de capital-risque de 173 M€ dont les souscripteurs incluent Sanofi, GSK, Roche, Novartis, Pfizer, Lilly, Ipsen, Takeda et Boehringer-Ingelheim.

Madame Charlotte Sibley, administrateur, de nationalité américaine, 75 ans.



Charlotte Sibley est une ancienne analyste de la sécurité pour l'industrie pharmaceutique et possède plus de 40 ans d'expérience dans le secteur de la santé chez Pfizer, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb et Millennium Pharmaceuticals (maintenant Takeda).

Charlotte est titulaire d'un MBA en finance et marketing de la Graduate School of Business de l'université de Chicago et d'un baccalauréat en français et allemand du Middlebury College cum laude.

Charlotte donne régulièrement des conférences dans le cadre du programme d'executive MBA de l'Université Columbia et siège au conseil consultatif de l'executive MBA dans la santé de l'Université St. Joseph. Elle a été nommée la femme de l'année 2008 de l'HBA (Healthcare Businesswomen's Association), en reconnaissance de son leadership, de son expertise commerciale et de son mentorat. Elle a été l'une des personnes les plus inspirantes de PharmaVoice en 2006.

Charlotte siège également au conseil d'administration de la société privée Taconic Biosciences, Inc., Fort Hill Company, et a siégé au Conseil d'Administration d'American Pacific Corporation jusqu'en 2014 (NASDAQ: AMPAC), un fabricant leader sur mesure d'ingrédients pharmaceutiques et de produits de propulsion. Elle est

membre du conseil d'administration et membre du conseil d'administration de la NACD.

Elle est ancienne présidente du Marketing Research Institute International. Son conseil d'administration à but non lucratif comprend le président du Mendelssohn Club Chorus, le plus grand chœur de bénévoles de Philadelphie et un interprète assidu du Philadelphia Orchestra.

Monsieur Jean-Michel Petit, représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, administrateur, de nationalité française, 55 ans.



Jean-Michel Petit est directeur de Participation en capital innovation au sein d'IRDI SORIDEC GESTION depuis 2003. Avant de rejoindre l'IRDI, Jean-Michel a passé dix ans au Canada, notamment au sein de la branche capital-risque de la Caisse de Dépôt du Québec où il participait activement à des investissements au sein de sociétés et de fonds de capital-risque aussi bien au Canada, aux Etats-Unis qu'en Europe.

IRDI SORIDEC GESTION, basée à Toulouse, est présente sur le territoire de la Nouvelle Aquitaine et de l'Occitanie depuis plus de trente ans. Elle investit prioritairement dans des entreprises industrielles et/ou dans le domaine de l'innovation à différents stades de développement. L'équipe de l'IRDI SORIDEC GESTION gère plus de 200 millions d'euros à travers les fonds IRDI, SORIDEC, MPC, IRDIInov, Jérémie LR. Il siège au conseil des sociétés Ademtech, GamaMabs, Epsiline, Laboratoire Nutrition et Cardiométabolisme, Exagan, Finehear, Ixaltis et LDL.

Jean-Michel est ingénieur Chimie Paris Tech (1989). Il a également reçu un MSc de l'Université de Montréal au Canada, ainsi qu'un master in business administration (MBA) à l'Université de Mc Gill en 1997.

Madame Catherine Dunand, représentant permanent de Cemag Invest, administrateur, de nationalité française, 60 ans.



Après une carrière dans l'industrie pharmaceutique (Roussel Uclaf puis HMR, maintenant SANOFI) en direction marketing France, marketing international, direction du marketing international de Roussel Uclaf et directeur de centres de profit internationaux ; direction d'un projet d'acquisition et de plusieurs projets de réorganisation, Catherine Dunand a dirigé plusieurs PME santé notamment dans des contextes de LBO notamment dans le domaine du thermalisme et de la communication santé.

Depuis 8 ans, se consacre à des activités de conseil pour des PME en croissance, à ses mandats d'administrateur (sociétés familiales, sociétés cotées, private equity), et à l'investissement minoritaire en private equity ; à la suite de la cession du laboratoire HRA a contribué à la création de la structure d'investissement CEMAG INVEST, dédiée aux investissements minoritaires en santé et services B to B, structure qu'elle dirige aujourd'hui.

Formation : Ingénieur Centrale Lyon, MBA Insead, administrateur certifié ASC Sciences Po IFA.

Monsieur André Ulmann, administrateur, de nationalité française, 73 ans



La carrière d'André Ulmann s'est déroulée sur une trentaine d'années entre la pratique médicale, la recherche et l'industrie pharmaceutique. En combinant savoir médical, recherche et capacité d'entreprendre, il conseille activement Advicenne depuis la conception jusqu'au développement de ses nouveaux médicaments.

En 1996, André Ulmann a fondé et dirigé HRA Pharma jusqu'en 2009 avant d'en prendre la présidence. Sous sa direction, HRA Pharma est devenue une entreprise pharmaceutique avec une forte conscience sociétale, qui conçoit et développe des produits et des dispositifs médicaux pour le traitement de maladies rares et de besoins médicaux non-satisfaits. HRA Pharma a réalisé un chiffre d'affaires de 33M€ en 2008.

Dès 1999, HRA Pharma a lancé Norlevo, son premier produit. Connue du public comme la « pilule du lendemain », Norlevo a fait de HRA Pharma un pionnier en matière de contraception d'urgence. Norlevo est désormais disponible dans plus de 50 pays.

Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences, André Ulmann, avait commencé sa carrière comme médecin, pratiquant la Néphrologie à l'Hôpital Necker. Il rejoint ensuite Roussel Uclaf où il travaillera pendant plus de dix ans, comme chef de projet pour le développement du RU486, puis comme directeur médical de la filiale française du groupe, puis comme responsable des aires thérapeutiques hormonologie, immunologie et CNS.

Madame Hege Hellstrom, administrateur, de nationalité Norvégienne, 56 ans.



Hege Hellstrom est membre du Conseil d'Administration d'Advicenne en tant qu'administrateur indépendant depuis mai 2020. Elle dispose de plus de 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, de technologies médicales et de biotechnologies. Elle est la fondatrice et partenaire d'une société de conseil et d'investissement, Belnor bvba, et siège actuellement en tant que membre non-exécutif au conseil d'administration d'Oasmia AB (OASM.ST) et de Camurus AB (CAMX.ST), deux sociétés suédoises de biotechnologie. Elle est également membre du conseil d'administration de l'Institut Jane Goodall en Belgique.

De 2013 à 2018, elle a été présidente de Sobi, une entreprise biotechnologique suédoise spécialisée dans les maladies génétiques rares telles que l'hémophilie et les troubles métaboliques. Elle a

organisé plusieurs lancements nationaux réussis de produits tels qu'Elocta® et Alprolix®, deux produits traitant les patients hémophiles.

Avant Sobi, Hege a travaillé 11 ans chez Genzyme, une société de biotechnologie basée à Boston, où elle était responsable de l'unité commerciale Rénale et Endocrine pour l'Europe, la zone Japon & Asie Pacifique et l'Amérique latine, ainsi que directrice générale pour le Benelux. Lorsque Sanofi a acquis Genzyme, elle est devenue responsable mondiale de l'unité cardiovasculaire de Sanofi.

De 1989 à 2002, elle a travaillé chez Baxter en Norvège et en Belgique. Au cours de sa carrière, elle a acquis une expérience commerciale allant du pré-lancement et du lancement jusqu'à la gestion de fin de cycle de vie d'une large gamme de produits dans de nombreuses maladies.

Hege Hellstrom est titulaire d'une licence en sciences de laboratoire médical de l'Université métropolitaine d'Oslo, en Norvège, et a suivi un programme de conseil d'administration à l'INSEAD.

12.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale

Monsieur André Ulmann, monsieur Philippe Boucheron, monsieur Thibaut Roulon, monsieur Jean-Michel Petit, madame Catherine Dunand et madame Charlotte Sibley sont actionnaires directement et/ou indirectement de la Société, comme cela est détaillé à la section 16.1 du Document d'Enregistrement Universel.

Monsieur David Horn Solomon et madame Hege Hellstrom ne sont pas actionnaires mais monsieur David Horn Solomon est titulaire de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir la section 19.1.4. du Document d'Enregistrement Universel).

Les transactions avec les parties liées sont décrites à la section 17.1 du Document d'Enregistrement Universel.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs à l'égard de la Société et les intérêts privés et/ou autres devoirs des membres de la direction et du Conseil d'Administration de la Société, tels que visés à la section 12.1 ci-dessus.

Le Conseil d'Administration a adopté un règlement intérieur dont un article relatif à « l'obligation de loyauté » des administrateurs prévoit l'obligation pour un administrateur se trouvant dans une telle situation d'informer complètement et immédiatement le Conseil d'Administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel qu'il pourrait avoir dans le cadre de ses fonctions d'administrateur, afin notamment de déterminer s'il doit soit s'abstenir de voter les délibérations concernées, soit ne pas assister à la réunion du Conseil d'Administration concernée, soit, à l'extrême, démissionner de ses fonctions.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du Document d'Enregistrement Universel, aucune restriction acceptée par les personnes visées à la section 12.1 ci-dessus concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital de la Société ni de pacte, arrangement ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres du Conseil d'Administration de la Société ait été nommé.

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

13.1 Rémunérations versées et avantages en nature

Il est rappelé que les fonctions de président du Conseil d'Administration et de Directeur Général ont été dissociées par le Conseil d'Administration réuni le 23 décembre 2019. A cette date, monsieur Luc-André Granier auparavant président-Directeur Général a conservé ses fonctions de Directeur Général et monsieur David Horn Solomon a été nommé président du Conseil d'Administration.

Monsieur Luc-André Granier a démissionné de ses fonctions de Directeur Général le 12 mars 2020 et a été remplacé à titre intérimaire par monsieur André Ulmann, qui occupait les fonctions de censeur au sein du Conseil d'Administration. Ce dernier sera ensuite remplacé le 15 février 2021 par monsieur Peter Meeus, puis par monsieur Didier Laurens, ce dernier exerçant les fonctions de Directeur Général depuis le 3 mai 2021.

Les mandats de directeurs généraux délégués de mesdames Caroline Roussel et Nathalie Lemarié, messieurs Ludovic Robin et Paul Michalet sont arrivés à échéance le 12 mars 2020, et n'ont pas été renouvelés à l'exception de celui de madame Nathalie Lemarié. Le 31 mai 2021, madame Nathalie Lemarié a démissionné de son mandat de directrice générale déléguée (et en conséquence, de ses fonctions de pharmacien responsable), et a été remplacée le même jour par monsieur Cédric de Boysson. Ce dernier a démissionné le 30 juillet 2021 pour être remplacé par madame Sylvie Deply, puis par monsieur Laurent Cassedanne le 31 août 2021.

Les fonctions de censeur de monsieur André Ulmann ont ainsi pris fin le 12 mars 2020. Ce dernier, ainsi que madame Hege Hellstrom, ont été nommés administrateurs par l'Assemblée Générale mixte du 26 mai 2020. Les mandats d'administrateurs de madame Françoise Brunner-Ferber et de monsieur Luc-André Granier, arrivés à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'ont pas été renouvelés.

L'information est établie en se référant au Code Middledent. Les tableaux figurant en annexe 2 de la position recommandation AMF n° 2021-02 sont présentés ci-dessous.

Tableaux n° 1 : Tableaux de synthèse des rémunérations, fixes et variables, valeurs mobilières attribuées à chaque dirigeant mandataire social de la Société, au titre de leurs fonctions au sein des sociétés du Groupe

	Exercice 2019	Exercice 2020
David H. Solomon⁽¹⁾ – Président du Conseil d'Administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	1.667 €	60.000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	448.255 €	0 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	449.922 €	60.000 €

⁽¹⁾ Monsieur David H. Solomon a été nommé en qualité de président du Conseil d'Administration par décision du Conseil d'Administration en date du 23 décembre 2019. Il était auparavant lié à la Société par un contrat de consultant du 1^{er} septembre 2019 au 30 novembre 2019.

⁽²⁾ Pour plus de détail, voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous.

	Exercice 2019	Exercice 2020
Luc-André Granier – Directeur Général (jusqu’au 12 mars 2020)⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l’exercice ⁽²⁾	187.390 €	277.297 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	187.390 €	277.297 €

⁽¹⁾ Monsieur Luc-André Granier a été président directeur général de la Société du 29 avril 2011 au 23 décembre 2019, date à laquelle il a démissionné de ses fonctions de président du Conseil d’Administration. Monsieur Luc-André Granier a par ailleurs démissionné de son mandat de directeur général avec effet au 12 mars 2020. Enfin, son mandat d’administrateur, arrivé à échéance à l’issue de l’Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n’a pas été renouvelé.

⁽²⁾ Y compris avantages en nature (voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous).

	Exercice 2019	Exercice 2020
André Ulmann - Directeur Général (à partir du 12 mars 2020)⁽¹⁾		
Rémunérations attribuées au titre de l’exercice ⁽²⁾	N/A	19.226 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées durant l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des options attribuées au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	N/A
Total	N/A	19.226 €

⁽¹⁾ Monsieur André Ulmann a été censeur du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, date à laquelle il fut nommé directeur général de la Société. Il sera ensuite remplacé le 15 février 2021 par monsieur Peter Meeus, puis par monsieur Didier Laurens qui exerce les fonctions de Directeur Général depuis le 3 mai 2021. Monsieur André Ulmann est également nommé administrateur par l’Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020.

	Exercice 2019	Exercice 2020
Madame Caroline Roussel-Maupetit – Directeur Général délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l’exercice ⁽²⁾	117.190 €	138.113 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l’exercice	N/A	N/A

Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	117.190 €	138.113 €

⁽¹⁾Le mandat de directeur général délégué de Madame Caroline Roussel-Maupetit n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽²⁾Pour plus de détail, voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous.

	Exercice 2019	Exercice 2020
Monsieur Ludovic Robin – Directeur Général délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	160.333 €	79.975 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	160.033 €	79.975 €

⁽¹⁾ Le mandat de directeur général délégué de Monsieur Ludovic Robin n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽²⁾ pour plus de détail, voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous.

	Exercice 2019	Exercice 2020
Monsieur Paul Michalet – Directeur Général délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	154.185 €	155.762 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A

Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	154.185 €	155.762 €

⁽¹⁾ Le mandat de directeur général délégué de monsieur Paul Michalet n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽²⁾ Pour plus de détail, voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous.

	Exercice 2019	Exercice 2020
Madame Nathalie Lemarié – Directeur Général délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	97.198 €	114.678 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	97.198 €	114.678 €

⁽¹⁾ Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions de directeur général délégué à compter du 1^{er} juin 2021.

⁽²⁾ Pour plus de détail, voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessous.

Tableau n° 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 2018, 2019 et 2020 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration ⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	N/A	N/A	1.667 €	N/A	60.000 €	60.000 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	80.000 €	80.000 €
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	1.000€	N/A	16.000 €	16.000 €
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	2.667 €	N/A	156.000 €	156.000 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Monsieur David H. Solomon a été nommé en qualité de président du Conseil d'Administration par décision du Conseil d'Administration en date du 23 décembre 2019. Il était auparavant lié à la Société par un contrat de consultant du 1^{er} septembre 2019 au 30 novembre 2019.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de ses fonctions de président du Conseil d'Administration.

⁽⁵⁾ Rémunération exceptionnelle due en raison de missions exceptionnelles d'accompagnement du directeur général dans le cadre, d'une part, entre le 1^{er} avril 2020 et le 31 août 2020, de la réorganisation de la Société et, d'autre part, entre le 1^{er} octobre 2020 et le 31 décembre 2020, dans le cadre de la réorganisation de la Société, des relations avec les investisseurs et des stratégies de business développement (partenariats, processus de fusions-acquisitions...).

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Luc-André Granier – Directeur Général ⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	164.065 €	164.065 €	182.586 €	182.586 €	26.497 €	26.497 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	52.470 €	54.000 €	0	52.470 €	0	0
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	248.000 €	248.000€
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature ⁽⁵⁾	4.404	4.404	4.804	4.804	2.800	2.800
Total	221.339 €	222.869 €	187.390 €	239.860 €	277.297 €	277.297 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Monsieur Luc-André Granier a été président directeur général de la Société du 29 avril 2011 au 23 décembre 2019, date à laquelle il a démissionné de ses fonctions de président du Conseil d'Administration. Monsieur Luc-André Granier a par ailleurs démissionné de son mandat de directeur général avec effet au 12 mars 2020. Enfin, son mandat d'administrateur, arrivé à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'a pas été renouvelé.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de son mandat social et de son contrat de travail.

⁽⁵⁾ Au titre de son contrat de travail, Monsieur Luc-André Granier bénéficiait d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 66.000 € pour les exercices 2019 et 2020 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

⁽⁶⁾ Monsieur Luc-André Granier bénéficiait d'une assurance perte d'emploi (GSC).

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
André Ulmann – Directeur Général (à partir du 12 mars 2020)⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	19.226 €	19.226 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	19.226 €	19.226 €

⁽¹⁾ Monsieur André Ulmann a été censeur du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, date à laquelle il fut nommé directeur général de la Société. Il sera ensuite remplacé le 15 février 2021 par monsieur Peter Meeus, puis par monsieur Didier Laurens qui exerce les fonctions de Directeur Général depuis le 3 mai 2021. Monsieur André Ulmann est également nommé administrateur par l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020.

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Caroline Roussel-Maupetit – Directeur Général délégué⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	108.873 €	108.873 €	117.190 €	117.190 €	108.113 €	108.873 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	25.060 €	22.500 €	0	25.060 €	0	30.000 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	2.000 €	2.000 €	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	135.933 €	133.373 €	117.190 €	142.250 €	108.113 €	138.113 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Le mandat de directeur général délégué de Madame Caroline Roussel-Maupetit n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de son mandat social et de son contrat de travail.

⁽⁵⁾ Au titre de son contrat de travail, Madame Caroline Roussel-Maupetit bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 30.000 € pour l'exercice 2019 et pour l'exercice 2020, versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Ludovic Robin – Directeur Général délégué⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	152.029 €	152.059 €	160.333 €	160.333 €	79.975 €	79.975 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	38.025 €	37.800 €	0	38.025 €	0	0
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	190.054 €	189.829 €	160.333 €	198.358 €	79.975 €	79.975 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Le mandat de directeur général délégué de Monsieur Ludovic Robin n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social.

⁽⁵⁾ Au titre de son contrat de travail, Monsieur Ludovic Robin bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 45.000€ pour l'exercice 2019 et de 45.000€ maximum pour l'exercice 2020 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Paul Michalet – Directeur Général délégué⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	50.667 €	50.667 €	154.185 €	154.185 €	155.762 €	155.762 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	16.000 €	0	0	16.000 €	0	0
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	66.667 €	50.667 €	154.185 €	170.185 €	155.762 €	155.762 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Le mandat de directeur général délégué de monsieur Paul Michalet n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social

⁽⁵⁾ Au titre de son contrat de travail, monsieur Paul Michalet bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 48.000€ pour l'exercice 2019 et de 48.000€ maximum pour l'exercice 2020 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2018		Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Nathalie Lemarié – Directeur Général délégué⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	87.000 €	87.000 €	97.198 €	97.198 €	99.678 €	99.678 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	14.000 €	0	0	14.000 €	0	15.000 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	2.000	15.189	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	103.000 €	102.189 €	97.198 €	111.198 €	99.678 €	114.678 €

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions de directeur général délégué à compter du 1^{er} juin 2021.

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social.

⁽⁵⁾ Madame Nathalie Lemarié bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 14.500€ pour les exercices 2018 et 2019 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2019, l'avancement des projets de recherche et développement.

Tableau n°3 : Tableau sur les rémunérations au titre du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration, administrateur indépendant*						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	1.000 €	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Madame Charlotte Sibley, administratrice indépendante*						

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Rémunérations (fixe, variable)	5.000 €	N/A	14.000 €	5.000 €	14.000 €	14.000 €
Autres rémunérations	N/A	N/A	-	-	-	-
Madame Hege Hellstrom, administratrice indépendante*						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	7.000 €	7.000 €
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Philippe Boucheron, représentant de Bpifrance Investissement, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Thibaut Roulon, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Jean-Michel Petit, représentant de Irdi Soridec Gestion, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Madame Catherine Dunand, représentant de CEMAG Invest, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur André Ulmann, censeur puis administrateur⁽³⁾						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Madame Françoise Brunner-Ferber, administratrice indépendante⁽⁴⁾						

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Rémunérations (fixe, variable)	17.000 €	-	17.000 €	17.000 €	9.000 €	9.000 €
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Luc-André Granier, administrateur ⁽⁵⁾						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-

* au sens du Code Middenext. Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middenext du fait de sa qualité de président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 28 avril 2021 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

⁽¹⁾ Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

⁽²⁾ Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

⁽³⁾ Monsieur André Ulmann a été censeur du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, date à laquelle il fut nommé directeur général de la Société. Il est nommé administrateur par l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020.

⁽⁴⁾ Le mandat de Madame Françoise Brunner-Ferber est arrivé à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale mixte du 26 mai 2020 et n'a pas été renouvelé.

⁽⁵⁾ Le mandat de monsieur Luc-André Granier est arrivé à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale mixte du 26 mai 2020 et n'a pas été renouvelé.

Tableau n°4 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice clos le 31 décembre 2020 à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du groupe.

Aucune valeurs mobilières ou options de souscription ou d'achat d'actions n'a été attribuée à un dirigeant mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Tableau n° 5 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice clos les 31 décembre 2020 par chaque dirigeant mandataire social.

Nom du dirigeant mandataire social	Date d'exercice	Nature des BSPCE exercées	Nombre des BSPCE exercées	Nombre d'actions souscrites par exercice des BSPCE	Prix unitaire	Montant de la souscription
------------------------------------	-----------------	---------------------------	---------------------------	--	---------------	----------------------------

Luc-André Granier	11/2020	BSPCE 2013 pool1 et BSPCE 2013 pool1 - part 2	11.800	59.000	3.22 €	189.980 €
Caroline Roussel-Maupetit	12/2020	BSPCE 2013 pool1 et BSPCE 2013 pool1 - part 2	9.600	48.000	3.22 €	154.560 €

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

Néant.

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

Tableau n° 8 Historique des attributions de BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions aux mandataires sociaux

Voir le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

Tableau n°9 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions attribués aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	BSPCE 2013	BSPCE 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020
Nombre de BSPCE attribués par la Société et toute autre société du Groupe, aux dix salariés non-mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du Document d'Enregistrement Universel	21 782	29 000	0	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des BSPCE à la date du Document d'Enregistrement Universel	107 910	85 000	0 ⁽¹⁾	67.500
Prix de souscription d'une action (en euros)	3,22	7,54	14,03	7,24
Nombre de BSPCE exercés au cours du dernier exercice	0	0	0	0

⁽¹⁾ Ces BSPCE étant caducs à la date du Document d'Enregistrement Universel.

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2020, les dix premiers salariés de la Société ont exercé 18.600 BSPCE et, en conséquence, souscrit 93.000 actions ordinaires de la Société.

Tableau n° 10 : Historique des attributions d'actions gratuites

Néant.

Tableau n° 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux 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
David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration		X		X		X		X
Date début mandat :	23 décembre 2019.							
Fin mandat :	A l'issue de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.							
Luc-André Granier, Directeur Général	X ⁽³⁾			X		X ⁽⁴⁾	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	29 avril 2011.							
Renouvellement :	29 septembre 2017 en sa qualité de président directeur général.							
Fin mandat :	12 mars 2020.							
André Ulmann - Directeur Général		X		X		X		X
Date début mandat :	12 mars 2020.							
Fin mandat :	15 février 2021.							
Peter Meus – Directeur Général	X			X	X		X	
Date début mandat :	15 février 2021							
Fin mandat :	3 mai 2021							

Didier Laurens – Directeur Général	X			X		X	X	
Date début mandat :	3 mai 2021							
Fin mandat :	illimité							
Paul Michalet, Directeur Général Délégué	X ⁽⁵⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	20 septembre 2018							
Renouvellements :	12 mars 2020							
Fin de mandat	12 mars 2020							
Ludovic Robin - Directeur Général Délégué	X ⁽⁶⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	Pour la durée du mandat du directeur général							
Renouvellements :	29 septembre 2017 et 12 mars 2020							
Fin mandat :	12 mars 2020							
Caroline Roussel- Maupetit – Directeur Général Délégué	X ⁽⁷⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	29 avril 2011							
Renouvellements :	29 septembre 2017 et 12 mars 2020							
Fin mandat :	12 mars 2020							
Nathalie Lemarié - Directeur Général délégué	X ⁽¹⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	28 septembre 2012.							
Renouvellements :	29 septembre 2017, 12 mars 2020.							
Fin mandat :	1 ^{er} juin 2021.							
Cédric de Boysson – Directeur Général délégué	X			X		X		X
Date début mandat :	1er juin 2021							
Fin mandat :	30 juillet 2021							
Sylvie Depty – Directeur Général délégué	X			X		X		X

Date début mandat :	30 juillet 2021							
Fin mandat :	31 août 2021							
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué		X		X		X	X	[•]
Date début mandat :	1 ^{er} septembre 2021							
Fin mandat :	Fin du mandat du Directeur Général							

⁽¹⁾ Contrat de travail en qualité de directeur des affaires réglementaires conclu le 15 octobre 2012. Le Conseil d'Administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions avec effet le 1^{er} juin 2021.

⁽²⁾ Aux termes de leur contrat de travail, en contrepartie de leur obligation de non-concurrence, Mesdames Caroline Roussel-Maupetit et Nathalie Lemarié et Messieurs Luc-André Granier, Ludovic Robin et Paul Michalet percevront, après la cessation effective de leur contrat de travail et pour une durée de deux ans à compter de cette date, une indemnité mensuelle égale, pour madame Caroline Roussel-Maupetit, monsieur Luc-André Granier, monsieur Ludovic Robin et monsieur Paul Michalet, à 50% de leur salaire mensuel brut et, pour madame Nathalie Lemarié, à 33% de son salaire mensuel brut.

⁽³⁾ Contrat de travail en qualité de directeur scientifique et médical conclu le 1^{er} août 2007. Le Conseil d'Administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Monsieur Luc-André Granier a démissionné de ses fonctions avec effet le 12 mars 2020. Le montant payé dans le cadre de la rupture du contrat de travail s'élève à 195.228,96 euros bruts, et le montant payé dans le cadre de l'indemnité transactionnelle s'élève à 100.000 euros.

⁽⁴⁾ Monsieur Luc-André Granier bénéficiait néanmoins d'une assurance perte d'emploi (GSC).

⁽⁵⁾ Contrat de travail en qualité de directeur de la stratégie financière conclu le 3 septembre 2018. Le Conseil d'Administration en date du 20 septembre 2018 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Monsieur Paul Michalet a démissionné de ses fonctions avec effet le 12 mars 2020.

⁽⁶⁾ Contrat de travail en qualité de directeur de la stratégie d'entreprise et du développement international conclu le 22 août 2016. Le Conseil d'Administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Monsieur Ludovic Robin a démissionné de ses fonctions avec effet le 12 mars 2020.

⁽⁷⁾ Contrat de travail en qualité de directeur des opérations conclu le 9 septembre 2008. Le Conseil d'Administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Madame Caroline Roussel a démissionné de ses fonctions avec effet le 12 mars 2020.

13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

A l'exception des provisions pour indemnités légales de départ à la retraite détaillées sous la note 7.1.10. de l'annexe aux comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 figurant à la section 18.1.6. du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres de la direction et du Conseil d'Administration.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux susvisés.

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice

Les informations relatives aux membres des organes d'administration et de direction en fonction à la date du Document d'Enregistrement Universel font l'objet des développements présentés à la section 12.1 « Dirigeants et administrateurs » du Document d'Enregistrement Universel.

Par ailleurs :

Au cours de l'exercice 2020 et jusqu'à la date du présent rapport, la gouvernance de la Société a évolué de la manière suivante :

- lors de sa séance du 12 mars 2020, le Conseil d'Administration a décidé de nommer monsieur André Ulmann directeur général de la Société, mettant fin à ses fonctions de censeur, en remplacement de monsieur Luc-André Granier et pour une période intérimaire dans l'attente de nommer un nouveau directeur général ;

- l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020 a décidé de nommer madame Hege Hellstrom et monsieur André Ulmann en qualité d'administrateurs de la Société,

- les mandats d'administrateur de monsieur Luc-André Granier et de madame Françoise Brunner-Ferber, arrivés à échéance lors de l'Assemblée Générale du 26 mai 2020, n'ont pas été renouvelés,

- lors de sa séance du 4 janvier 2021, le Conseil d'Administration a décidé de nommer avec effet au 15 février 2021 monsieur Peter Meeus directeur général de la Société, en remplacement du Dr André Ulmann, étant précisé que ce dernier a conservé son mandat d'administrateur,

- lors de sa séance du 3 mai 2021, le Conseil d'Administration a décidé de nommer monsieur Didier Laurens directeur général de la Société, en remplacement de monsieur Peter Meeus.

14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société est liée aux membres de ses organes d'administration et de direction par les contrats suivants :

- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 12 mars 2020, a maintenu l'autorisation antérieurement donnée de la poursuite du contrat de service signé le 4 avril 2017 avec Madame Françoise Brunner-Ferber, administratrice et Présidente de la société Naga Life Science Consulting, ayant pour objet une activité de recherche pour le projet Kiekids – programme européen FP7. Le Conseil a cependant indiqué que cette convention, n'ayant donné lieu à aucune facturation en 2019, ne sera pas prorogée et trouve son terme le 12 mars 2020.
- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 30 avril 2020, a autorisé la convention portant sur la rémunération de monsieur Luc-André Granier, encore administrateur à cette date, dans le cadre de son départ de la Société. Le montant payé dans le cadre de la rupture du contrat de travail s'élève à 195.228,96 euros bruts, et le montant payé dans le cadre de l'indemnité transactionnelle s'élève à 100.000 euros.
- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 16 juin 2020, a autorisé préalablement à sa signature, un contrat de prestation de service conclu le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, société dont l'actionnaire de référence est le même que celui de CEMAG Invest, administrateur et actionnaire de référence de la Société, au titre duquel

monsieur André Ulmann, par ailleurs directeur général de la Société, prend en charge la direction médicale monde du Groupe. Le contrat a été conclu pour une période maximale d'un an, avec une date d'effet rétroactive au 13 mars 2020 et peut être résilié à tout moment par la Société moyennant un préavis d'un mois. Les honoraires dus au titre de ce contrat s'élèvent à 17.500€ hors taxes par mois. Il est précisé que monsieur André Ulmann et madame Catherine Dunand représentante de Cemag Invest n'ont pas pris part au vote de cette autorisation.

- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 24 septembre 2020, a autorisé la conclusion d'une convention avec la société BELNOR bvba (société dont la directrice générale est Hege Hellstrom). Il a été décidé de lui confier une mission particulière de supervision et de coordination de la stratégie de lancement en Europe, pour une durée initiale de trois mois (du 1er octobre au 31 décembre 2020), correspondant à environ deux jours de travail par semaine. Cette mission serait rémunérée contractuellement à hauteur de 25.000 euros HT et pourrait éventuellement être assortie d'une prime de succès.
- Le Conseil d'Administration a acté une prorogation de cette mission sur le premier trimestre 2021 lors de sa réunion du 3 décembre 2020, dans les mêmes conditions financières. Il est précisé que Madame Hege Hellstrom n'a pas pris part au vote de ces autorisations.

14.3 Informations sur les comités spécialisés

14.3.1 Comité d'audit

La Société a mis en place, par décision Conseil d'Administration du 31 mars 2017, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres du comité d'audit, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le Conseil d'Administration du 29 septembre 2017.

Les principaux termes du règlement intérieur du comité d'audit sont décrits ci-dessous.

Composition

Le comité d'audit est composé d'au moins deux membres, dans la mesure du possible indépendants, désignés par le Conseil d'Administration, après avis du comité des nominations et des rémunérations, parmi ses membres. Au moins un des membres indépendants doit posséder des compétences particulières en matière financière, comptable ou de contrôle légal des comptes, pour répondre aux recommandations du Code Middlenext auquel entend se référer la Société.

Conformément au Code Middlenext, le président du comité d'audit est choisi parmi les membres indépendants du conseil d'administration (sauf cas très particulièrement motivés), pour la durée de son mandat de membre du comité.

La durée des mandats des membres du comité d'audit ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité d'audit est renouvelable sans limitation. Les membres du comité d'audit peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'Administration.

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'Administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité d'audit sont :

- Catherine Dunand, président
- Thibaut Roulon, et

- Jean-Michel Petit.

14.3.1.1 *Attributions*

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par le commissaire aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée Générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d'assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- d'examiner les conditions d'utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l'état des contentieux importants ;
- d'examiner et formuler des recommandations concernant les opérations présentant ou susceptibles de présenter un conflit d'intérêt entre la Société et un administrateur ;
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Il doit rendre compte régulièrement de l'exercice de ses missions et informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

14.3.1.2 *Modalités de fonctionnement*

Le comité se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels (dans chaque cas consolidé le cas échéant), sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité cinq jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du Conseil d'Administration de la Société.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le comité s'est réuni 3 fois avec un taux de participation de 100%.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le comité désigne son président parmi ses membres et son secrétaire. En l'absence du président, le comité désigne un président de séance. En cas de partage des voix, c'est le doyen des candidats qui est désigné président de séance.

Le comité délibère en présence d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le comité peut entendre tout administrateur de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité en informe au préalable le Conseil d'Administration. En particulier, le comité a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière.

Le comité procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

S'ils le jugent nécessaire pour l'accomplissement de leur mission, les membres du comité peuvent demander que leur soit communiqué tout document comptable, juridique ou financier.

Les membres du comité peuvent valablement délibérer par vidéoconférence, par conférence téléphonique ou par écrit, y compris par télécopie, dès lors que tous ses membres acceptent cette procédure.

Les propositions du comité sont présentées au Conseil d'Administration.

14.3.1.3 *Rapports*

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au Conseil d'Administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du Conseil d'Administration.

14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations

La Société a mis en place, par décision Conseil d'Administration du 10 juin 2011, un comité des nominations et des rémunérations. Les membres de ce comité, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le Conseil d'Administration du 29 septembre 2017. Le Conseil d'Administration du même jour a revu la composition du comité des nominations et des rémunérations.

Les principaux termes du règlement intérieur du comité des nominations et des rémunérations sont décrits ci-dessous.

14.3.2.1 *Composition*

Le comité des nominations et des rémunérations est composé d'au moins deux membres, dans la mesure du possible indépendants, désignés par le conseil d'administration parmi ses membres. Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun administrateur exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations, conformément aux recommandations du Code Middlednext auquel entend se référer la Société.

Conformément au Code Middlednext, le président du comité des nominations et des rémunérations est choisi parmi les membres indépendants du conseil d'administration (sauf cas très particulièrement motivés), pour la durée de son mandat de membre du comité.

La durée des mandats des membres du comité des nominations et des rémunérations ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité des nominations et des rémunérations est renouvelable sans limitation. Les membres du comité des nominations et des rémunérations peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'Administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du Conseil d'Administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité des nominations et des rémunérations sont :

- Philippe Boucheron, président
- Catherine Dunand, et
- Charlotte Sibley.

Attributions

Le comité des nominations et des rémunérations est notamment chargé :

- en matière de nominations :
 - de présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur la composition du Conseil d'Administration et de ses comités ;
 - de proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste de ses membres pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code Middledent;
 - d'établir un plan de succession des dirigeants de la Société et d'assister le Conseil d'Administration dans le choix et l'évaluation des membres du Conseil d'Administration ;
 - de préparer la liste des personnes dont la désignation comme membre du Conseil d'Administration peut être recommandée ; et
 - de préparer la liste des membres du Conseil d'Administration dont la désignation comme membre d'un comité du conseil peut être recommandée.
- en matière de rémunérations :
 - d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction en matière de rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
 - d'examiner la rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
 - d'examiner les principaux objectifs de tout plan d'actions gratuites dont la mise en place serait envisagée au bénéfice des salariés de la Société ;
 - de formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, y compris au titre d'une mission spécifique, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des mandataires sociaux. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des

règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et

- les plans d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux mandataires sociaux éligibles à ce type de mécanisme,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les administrateurs, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du Conseil d'Administration ;
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du Conseil d'Administration ; et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des nominations et des rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Modalités de fonctionnement

Le comité des nominations et des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des nominations et des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi chaque fois qu'il le juge nécessaire sur convocation de son président, de deux de ses membres ou du président Conseil d'Administration.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le comité s'est réuni 5 fois avec un taux de participation de 100%.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le comité désigne son président parmi ses membres et son secrétaire. En l'absence du président, le comité désigne un président de séance. En cas de partage des voix, c'est le doyen des candidats qui est désigné président de séance.

Le comité délibère en présence d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le président du Conseil d'Administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité des nominations et des rémunérations, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation. Les autres membres de la direction générale ne sont pas présents aux réunions du comité des nominations et rémunérations et n'assistent pas non plus aux délibérations du Conseil d'Administration relatives à leur rémunération.

Le comité des nominations et des rémunérations peut demander au président du Conseil d'Administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité ou le président de

séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Les membres du comité peuvent valablement délibérer par vidéoconférence, par conférence téléphonique ou par écrit, y compris par télécopie, dès lors que tous ses membres acceptent cette procédure.

Les propositions du comité sont présentées au Conseil d'Administration.

Rapports

Le président du comité des nominations et des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au Conseil d'Administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

14.4 Gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public et afin de se conformer aux exigences de l'article L. 22-10-10 du Code de commerce, la Société a désigné le Code Middlenext comme code de référence, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code Middlenext, étant précisé que la Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble de ces recommandations.

Recommandations du Code Middlenext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
Le pouvoir de surveillance			
R1 : Déontologie des membres du conseil	X		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X ⁽¹⁾		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Formation des membres du conseil			X ⁽²⁾
R6 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R7 : Mise en place de comités			X ⁽³⁾
R8 : Mise en place d'un comité spécialisé sur la responsabilité sociale et environnementale des entreprises (RSE)			X ⁽⁴⁾

Recommandations du Code Middlednext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R10 : Choix de chaque membre du conseil	X		
R11 : Durée des mandats des membres du conseil			X ⁽⁵⁾
R12 : Rémunération des membres du conseil	X		
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X ⁽⁶⁾	
R14 : Relation avec les actionnaires	X		
Le pouvoir exécutif			
R15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise	X		
R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 : Préparation de la succession des dirigeants	X		
R18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X ⁽⁷⁾		
R19 : Indemnités de départ	X		
R20 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X ⁽⁸⁾	
R22 : Revue des points de vigilance	X		

⁽¹⁾ A la date du présent rapport, le Conseil d'Administration estime qu'il dispose en les personnes de David H. Solomon, de Charlotte Sibley et de Hege Hellstrom de trois membres indépendants au sens des dispositions du Code Middlednext. Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middlednext du fait de sa qualité de président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 28 avril 2021 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

⁽²⁾ La Société entend étudier la mise en place d'un plan de formation triennal et faire un point chaque année sur son avancement.

⁽³⁾ En fonction des compétences spécifiques du ou des administrateurs indépendants que la Société pourrait nommer au sein du Conseil d'Administration, la présidence de certains comités pourrait être confiée à l'un d'entre eux. La Société estime qu'à la date du présent rapport, chacune des personnes nommées à la présidence des comités spécialisés de la Société est la plus à même d'exercer cette fonction, notamment concernant le comité d'audit au regard de ses compétences en matières comptable et financière, et plus particulièrement de gestion de la trésorerie et des dépenses en immobilisations et de fonctionnement ou d'analyse des plans d'affaires.

⁽⁴⁾ La Société étudie l'opportunité de mettre en place un comité spécialisé en RSE à la suite de la nouvelle recommandation du Code Middlednext publié en septembre 2021.

⁽⁵⁾ L'échelonnement du renouvellement des mandats des administrateurs ne pourra pas se faire dans l'immédiat dans la mesure où les administrateurs actuels ont tous été nommés ou ont vu leur mandat renouvelé au cours de l'année 2020. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'Assemblée Générale arrêtant les comptes de l'exercice 2022, l'Assemblée Générale extraordinaire pourrait alors décider de renouveler certains mandats pour une durée de mandat exceptionnellement plus courtes afin de mettre en œuvre un échelonnement.

⁽⁶⁾ La Société entend mettre en place une évaluation des travaux du Conseil d'Administration d'ici fin 2021.

⁽⁷⁾ *Compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience et de l'expertise spécifique de Didier Laurens, le Conseil d'Administration a autorisé le cumul du contrat de travail de ce dernier avec son mandat social.*

⁽⁸⁾ *L'exercice des BSA et/ou BSPCE attribués à certains dirigeants mandataires sociaux de la Société n'est pas soumis à des conditions de performance. Les BSPCE attribués sont assortis d'une condition de présence afin de s'assurer d'une stabilité du management dans le temps.*

14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise

Depuis le 31 décembre 2020, monsieur André Ulmann, directeur général depuis le 12 mars 2020 a été remplacé par monsieur Peter Meeus à compter du 15 février 2021, puis par monsieur Didier Laurens à compter du 3 mai 2021 pour une durée illimitée.

Concomitamment, madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions de directrice générale déléguée (et en conséquence, de ses fonctions de pharmacien responsable) le 31 mai 2021, et a été remplacée le même jour par monsieur Cédric de Boysson. Ce dernier a démissionné le 30 juillet 2021 pour être remplacé par madame Sylvie Depty, puis par monsieur Laurent Cassedanne le 31 août 2021.

15. SALARIES

15.1 Ressources humaines

Au 30 juin 2021 la Société comptait 29 salariés.

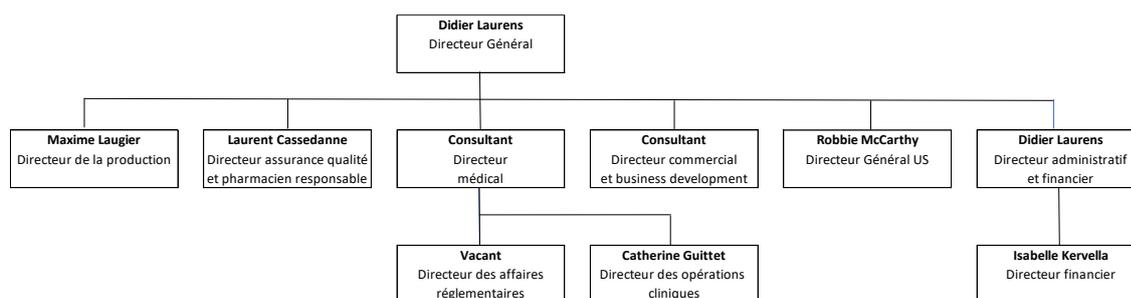
Au 31 décembre 2020, la Société comptait 33 salariés contre 32 au 31 décembre 2019 et 30 au 31 décembre 2018 et un effectif moyen de 31 salariés sur l'exercice 2020 comme sur l'exercice 2019 et 26 salariés sur l'exercice 2018.

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'Advicenne reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs clés.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective nationale de l'industrie pharmaceutique.

L'organisation du temps de travail chez Advicenne est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail annuel en forfait jour est de 218 jours travaillés pour des salariés au temps complet.

15.1.1 Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel



15.1.2 Nombre et répartition des effectifs

Répartition par statut

Effectif à la clôture	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Cadres	32	29	28
Employés	1	3	2
Effectifs	33	32	30

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
R&D	23	20	18
M&S	4	8	8
G&A	6	4	4
Effectif	33	32	30

15.1.3 Représentation du personnel

Les employés de la Société sont représentés par les membres du comité économique et social. Les élections ont eu lieu en décembre 2019. Les deux titulaires sont Alexandra Guillaumin et Laure Chidler. Le suppléant est Sophie Joukoff. La Société estime entretenir de bonnes relations avec ses salariés.

15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
David Horn Solomon	Président du conseil d'administration	0	0%	Un total de 90.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 90.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 90.000 actions au prix unitaire de 9,32 euros
Bpifrance Investissement	Administrateur	2.249.568	22.6 %	Néant.
Thibault Roulon	Administrateur	0	0%	Néant.
Charlotte Sibley	Administrateur	1.120	0.013%	Un total de 15.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 15.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 15.000 actions au prix unitaire de 10,52 euros
Irdi Soridec Gestion	Administrateur	435.511	4.4%	Néant.
Cemag Invest	Administrateur	748.064	7.7%	Néant.
André Ulmann	Administrateur	0	0	Néant.

Il est par ailleurs indiqué qu'à la date du Document d'Enregistrement Universel, madame Hege Hellstrom, messieurs Didier Laurens et Laurent Cassedanne ne détiennent aucune action ou instrument dilutif émis par la Société.

15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société

La participation des salariés (y compris les dirigeants mandataires sociaux de la Société ayant conclu un contrat de travail avec cette dernière) au capital de la Société s'élève à 1,09%, sur une base pleinement diluée au 31 octobre 2021.

Il n'existe, à la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société

Le tableau de l'actionnariat ci-après présente, à la connaissance de la Société, la répartition du capital social et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel.

	Situation à la date du 31 oct 2021 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 oct 2021 sur une base non diluée					
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote ⁽³⁾	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE et BSA en circulation (1)	Nombre d'actions total post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% du capital post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% des droits de vote post-exercice des BSPCE et BSA en circulation
David H. Solömon*	-	0,00%	-	0,00%	90 000	-	90 000	90 000	0,85%	0,85%
Total dirigeants mandataires sociaux	-	0,00%	-	0,00%	90 000	-	90 000	90 000	0,85%	0,85%
Catherine Guittet	101 778	1,02%	137 303	0,95%	59 500	-	59 500	161 278	1,53%	1,53%
Maria Manso	3 250	0,03%	3 250	0,02%	-	-	3 250	3 250	0,03%	0,03%
Catherine Héraud	3 250	0,03%	3 250	0,02%	3 250	-	3 250	6 500	0,06%	0,06%
Robbie & Anthony	-	0,00%	-	0,00%	67 500	-	67 500	67 500	0,64%	0,64%
Salariés, consultants et membres de comités	108 278	1,09%	143 803	0,99%	130 250	-	130 250	238 528	2,26%	2,26%
Bpifrance Investissement* ⁽⁵⁾	2 249 568	22,61%	3 749 136	25,84%	-	-	2 249 568	2 249 568	21,30%	21,30%
Cernag Invest*	748 064	7,52%	1 496 128	10,31%	-	-	748 064	748 064	7,08%	7,08%
Indi Soriddec Gestion* ⁽⁶⁾	435 511	4,38%	796 183	5,49%	-	-	435 511	435 511	4,12%	4,12%
Charlotte Sibley*	1 120	0,01%	1 120	0,01%	15 000	-	15 000	16 120	0,15%	0,15%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	3 434 263	34,51%	6 042 567	41,64%	15 000	-	15 000	3 449 263	32,65%	32,65%
IXO Private Equity	1 068 382	10,74%	2 026 764	13,97%	-	-	1 068 382	1 068 382	10,11%	10,11%
Autres investisseurs	1 319 507	13,26%	1 319 507	9,09%	-	-	1 319 507	1 319 507	12,49%	12,49%
Marie-Odile Humblot	582 994	5,86%	1 165 988	8,04%	-	-	582 994	582 994	5,52%	5,52%
Mr. Lefoulon	362 332	3,64%	715 164	4,93%	-	-	362 332	362 332	3,43%	3,43%
Françoise Brunner-Ferber	332 956	3,35%	639 658	4,41%	-	-	332 956	332 956	3,15%	3,15%
Luc-André Granier	-	0,00%	-	0,00%	155 000	-	155 000	155 000	1,47%	1,47%
Ludovic Robin	12 769	0,13%	25 538	0,18%	-	-	12 769	12 769	0,12%	0,12%
Nathalie Lemané	18 419	0,19%	18 419	0,13%	30 000	-	30 000	48 419	0,46%	0,46%
Sarah Delbaere	8 300	0,08%	9 100	0,06%	62 500	-	62 500	70 800	0,67%	0,67%
Paul Michalet	-	0,00%	-	0,00%	40 000	-	40 000	40 000	-	-
Caroline Roussel-Maupetit	74 640	0,75%	149 280	1,03%	90 000	-	90 000	164 640	1,56%	1,56%
Autre flottant	2 612 500	26,26%	2 240 477	15,44%	-	-	2 612 500	2 612 500	24,73%	24,73%
Total flottant	6 392 799	64,25%	8 309 895	57,27%	377 500	-	377 500	6 770 299	64,10%	64,10%
Autodétention (6)	14 811	0,15%	14 811	0,10%	-	-	-	14 811	0,14%	0,14%
TOTAL	9 950 151	100,00%	14 511 076	100,00%	612 750	-	612 750	10 562 901	100,00%	100,00%

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'Assemblée Générale mixte en date du 24 octobre 2017.

(2) Les chiffres figurant dans ces colonnes sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant chacun des BSA et des BSPCE exercé.

(3) Les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins bénéficient d'un droit de vote double.

(4) Au travers des fonds dont elle est la société de gestion.

(5) Au travers du FCPI Innobio dont elle est la société de gestion

16.2 Existence de droits de vote différents

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé qu'à compter du deuxième anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins à compter de cette date bénéficieront d'un droit de vote double.

Les principaux actionnaires de la Société ne détiennent pas de droit de vote différent de tous les actionnaires de la Société.

16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

A l'exception de la présence de David H. Solomon, Charlotte Sibley et Hege Hellstrom, membres indépendants au sein de son Conseil d'Administration et de la procédure des conventions réglementées, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

17.1 Détail des transactions avec les parties liées

Certains dirigeants mandataires sociaux de la Société sont liés à la Société par un contrat de travail ou de service (voir notamment la section 14.2 du Document d'Enregistrement Universel).

A l'exception de ce qui précède, il n'existe à la date du Document d'Enregistrement Universel de contrat liant la Société à l'une de ses parties liées.

17.2 Rapports du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Les conventions réglementées pour les exercices 2018 et 2019 sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 et 2019 figurants respectivement aux sections 17.2 du Document d'Enregistrement Universel 2018 et du Document d'Enregistrement Universel 2019.

Les conventions réglementées pour l'exercice 2020 sont mentionnées dans le rapport spécial des commissaires aux comptes ci-après. Depuis l'établissement dudit rapport, aucune convention réglementée n'a été soumise à l'autorisation du Conseil d'Administration.

ADVICENNE S.A.

Société Anonyme

Siège social

22 rue de la Paix

75002 Paris

**RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

Assemblée Générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires 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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société 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
CONVENTIONS AUTORISEES ET CONCLUES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE**

En application de l'article L. 225.40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes conclues au cours de l'exercice écoulé qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'Administration.

Avec la société BELNOR bvba

Contrat de consultant portant sur la supervision et la coordination de la stratégie de lancement en Europe de l'ADV7103 pour une période de 3 mois à compter du 1er octobre 2020.

Ce contrat a été signé le 25 septembre 2020 avec la société BELNOR bvba dont Mme Hege HELLSTROM, administrateur de votre société, est directrice générale.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2020 s'élève à 27 000 €.

Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 24 septembre 2020.

En application de la loi, nous vous signalons que l'autorisation préalable donnée par le Conseil d'Administration ne comporte pas les motifs justifiant de l'intérêt de la convention pour la société prévue par l'article L. 225-38 du code de commerce.

Avec M. Luc-André GRANIER, administrateur de votre société

Rupture du contrat de travail de M. Luc-André GRANIER et versement des indemnités légales, contractuelles et transactionnelles pour un montant total de 248 000 € au cours de l'exercice 2020.

Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 30 avril 2020.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

CONVENTIONS APPROUVEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Nous avons par ailleurs été informés de l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions suivantes, déjà approuvées par l'Assemblée Générale du 26 mai 2020, sur rapport spécial des commissaires aux comptes du 29 avril 2020.

Avec la société CEMAG CARE

Contrat de consultant signée le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, contrôlée par M. André ULMANN, directeur général de votre société.

Ce contrat de consultant, qui a pris effet le 13 mars 2020, portait sur des prestations de conseil en matière scientifique et opérationnelle, services distincts du mandat de directeur général de monsieur André ULMANN

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2020 s'élève à 168 226 €.

Lyon, le 3 mai 2021
Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Stéphane Devin
Associé

Implid Audit

Alain Descoins

18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté à la section 7 du Document d'Enregistrement Universel et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté à la section 8 du Document d'Enregistrement Universel.

18.1 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2018, 2019 et consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2020

18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Chiffre d'affaires	8-2-1	2 062	1 663	963
Revenu des partenariats		-	-	5 000
Autres produits de l'activité	8-2-2	1 503	921	961
Produits des activités courantes		3 564	2 584	6 924
Coût des marchandises vendues		-886	-691	-474
Frais de recherche et développement	8-2-3	-8 146	-8 562	-7 218
Frais de commercialisation et de marketing	8-2-3	-3 827	-4 010	-2 220
Frais de structure et généraux	8-2-3	-4 841	-3 569	-2 304
Résultat opérationnel		-14 136	-14 248	-5 292
Coût de l'endettement financier net	8-2-4	-553	-28	-10
Autres charges financières	8-2-4	-260		
Autres produits financiers	8-2-4	133	78	287
Résultat avant impôt		-14 817	-14 198	-5 015
Impôts sur les bénéfices	8-2-5	-29	-	-
Résultat net		-14 846	-14 198	-5 015
Résultat par action (€/action)	8-2-6	-1,76	-1,74	-0,62
Résultat dilué par action (€/action)	8-2-6	-1,76	-1,74	-0,62
ETAT DU RESULTAT GLOBAL	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net		-14 846	-14 198	-5 015
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		51	-43	-16
Effet d'impôts				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		51	-43	-16
Résultat global		-14 795	-14 241	-5 031

(*) Les revenus de partenariat étaient précédemment intégrés dans les autres produits de l'activité. Ils ont été isolés sur une ligne distincte pour se conformer à la présentation de 2018

18.1.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Immobilisations incorporelles	7-1-1	38	4	3
Immobilisations corporelles	7-1-2	2 785	2 118	242
Autres actifs financiers	7-1-3	392	119	9
Actifs non courants		3 215	2 241	254
Stocks et en-cours	7-1-4	735	496	308
Clients	7-1-5	818	553	3 336
Créances d'impôt	7-1-6	1 406	860	843
Autres actifs courants	7-1-3	1 059	2 904	1 695
Actifs financiers	7-1-7		195	170
Trésorerie et équivalents trésorerie	7-1-7	16 771	16 629	26 232
Actifs courants		20 789	21 638	32 585
Total actif		24 004	23 879	32 839

18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Capital social		1 724	1 683	1 612
Primes liées au capital		29 799	53 235	52 296
Réserves		-13 404	-23 999	-19 500
Résultat net		-14 846	-14 198	-5 015
Total Capitaux Propres		3 272	16 720	29 394
Emprunts et dettes financières	7-1-10	9 247	1 324	172
Provisions	7-1-8	118	212	148
Passifs non courants		9 365	1 536	321
Emprunts et dettes financières	7-1-10	4 550	288	248
Fournisseurs	7-1-11	4 434	3 907	1 569
Autres passifs courants		2 383	1 427	1 306
Passifs courants		11 367	5 623	3 123
Total passif		24 004	23 879	32 839

18.1.4 Etat des flux de trésorerie

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net	8-2	-14 846	-14 198	-5 015
Amortissements et provisions		217	305	131
Paiement fondé sur des actions	8-2-3	605	516	500
Autres produits et charges calculés		-122	46	-111
Cout de l'endettement financier	8-2-4	553	28	10
Capacité d'autofinancement		-13 593	-13 303	-4 484
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-239	-188	-145
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5/6	1 035	1 557	-4 213
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-11	1 102	2 459	-1 339
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-11 694	-9 475	-10 181
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-575	-934	-142
Actions auto détenues		-41	-43	-330
Acquisition d'actifs financiers		-78	-135	130
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles				
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-694	-1 112	-342
Augmentation de capital	7-1-8	662	1 009	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	12 121	276	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	-254	-302	-172
Intérêts reçus (versés)				
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		12 529	983	571
Variation de la trésorerie		141	-9 604	-9 952
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	16 629	26 232	36 183
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 771	16 629	26 232

18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres

TABEAU DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2018	1 612	52 296	-24 515	29 394
Résultat de la période			-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts			-17	-17
Résultat global	0	0	-6 823	-6 823
Augmentation du capital	71	609		680
Acquisition ou cession d'actions de titres d'autocontrôle			64	64
Paiements fondés sur des actions			-6 591	-6 591
Situation au 30 juin 2019	1 618	52 692	-31 305	23 005
Situation au 31 décembre 2019	1 683	53 235	-38 197	16 720
Résultat de la période			-14 846	-14 846
Autres éléments du résultat global, après impôts			51	51
Résultat global	0	0	-14 795	-14 795
Augmentation du capital	41	621		662
Reclassement		-24 057	24 057	
Acquisition ou cession d'actions de titres d'autocontrôle			41	41
Paiements fondés sur des actions			605	605
Autres variations			39	39
Situation au 30 juin 2020	1 684	29 193	-21 452	9 425
Situation au 31 décembre 2020	1 724	29 799	-28 249	3 272
Résultat de la période			-7 990	-7 990
Autres éléments du résultat global, après impôts			50	50
Résultat global			-7 940	-7 940
Augmentation du capital	266	8 822		9 089
Acquisition ou cession d'actions de titres d'autocontrôle			4	4
Paiements fondés sur des actions			-99	-99
			164	164
Situation au 30 juin 2021	1 990	38 621	-36 119	4 491

18.1.6 Notes annexes

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 22 rue de la Paix – 75002 Paris.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers consolidés de la Société et de sa filiale (ci-après dénommées « Le Groupe ») au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 28 avril 2021.

1 DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies chroniques rares du rein, l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et la Cystinurie.

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché.

En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRd, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé – parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges.

En Europe, la Société a décidé de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes néphrologues et neurologues.

Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels elle a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, qu'elle n'utilise qu'en France, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2020

2.1.1. Eléments scientifiques

Le 10 mars 2020, Advicenne a été autorisée à mettre à disposition l'ADV7103 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, délivrée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cette autorisation permet l'utilisation, à titre exceptionnel, de l'ADV7103, 8 mEq et 24 mEq, granulés enrobés en sachet pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) en France. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en néphrologie.

Le 10 décembre 2020, Advicenne a obtenu une opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnaya[®]) pour le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd).

2.1.2. Eléments juridiques

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure. Celle-ci n'a qu'un impact limité sur les comptes consolidés annuels, mais a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer les activités de la société sur ce marché porteur.

La gouvernance a été remaniée et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de directeur général et de président du Conseil d'Administration, le Dr André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général par intérim le 12 mars 2020, en remplacement du Dr Luc-André Granier. Mme Hege Hellstrom a été nommée administrateur indépendante lors de l'AGM du 26 mai 2020.

2.1.3. Eléments financiers

Dans le cadre de son accord de financement de 20 M€ conclu avec la Banque Européenne d'Investissement, Advicenne a renforcé sa structure financière avec le tirage d'une première tranche de 7,5 M€ ; cette tranche prévoit un remboursement in fine (dans 5 ans).

La société a également obtenu 4,3 M€ de financement complémentaire dans le cadre de deux Prêts Garantis par l'Etat dont la maturité peut aller jusqu'à 6 ans.

Se reporter à la note 4.3 – continuité d'exploitation pour plus d'information sur la situation financière du Groupe.

2.1.4. Situation au regard de la crise sanitaire COVID19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la République française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Notre société a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société, en particulier

sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas le Groupe de poursuivre ses activités.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Le 15 février 2021, la société a annoncé l'arrivée de Peter Meeus en tant que directeur général, mettant un terme au mandat *ad interim* du Dr André Ulmann à ce poste.

Par ailleurs, le 19 mars 2021, la société a renoncé au statut ODD pour l'indication dRTA afin d'accélérer la mise sur le marché de son candidat médicament Sibnayal.

Enfin, comme cela est indiqué dans le paragraphe 1. Description de l'activité, la Société a décidé, au cours du 1^{er} trimestre 2021, de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires.

3. METHODE DE CONSOLIDATION

3.1 Filiale

Une filiale est une entité contrôlée par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé ou qu'il a droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et qu'il a la capacité d'influer sur ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur celle-ci. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse.

3.2 Transactions éliminées dans les états financiers consolidés

Les soldes bilantiels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés (sauf pour les pertes ou profits liés à des transactions en devises étrangères). Les pertes sont éliminées de la même façon que les gains, mais seulement dans la mesure où elles ne sont pas représentatives d'une perte de valeur

3.3 Périmètre

Les présents états financiers consolidés comprennent ADVICENNE et sa filiale américaine ADVICENNE Inc, détenue à 100%, consolidée. ADVICENNE Inc. a été créée en mai 2020. Auparavant la Société ne détenait aucune filiale.

4. BASE DE PREPARATION DES COMPTES

Les états financiers de la Société ont été établis en Euro qui représente également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

4.1 Référentiel IFRS

Les comptes ont été établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'union européenne en vigueur au 31 décembre 2020.

Ce référentiel comptable, qui est disponible sur le site internet de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing

Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).
Ces états financiers sont également conformes aux normes et interprétations adoptées par l'IASB à la même date.

4.1.1 Normes d'application obligatoire 1er janvier 2020

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2020, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes :

Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »
Modification des références au cadre conceptuel dans les normes
Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1
Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise
Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19

Par ailleurs, la société n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2021 ou postérieurement, étant précisé que la Société analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur :

Amendements à IAS 39, IFRS 4, IFRS 7, IFRS 9 et IFRS 16 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2

4.2 Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions, des ventes sous ATU et de l'emprunt BEI.

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

4.3 Continuité d'exploitation

La Société a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux Etats-Unis.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mises en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà d'octobre 2021 notamment, par le biais :

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires de la Société,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels la Société pourrait être tenue de prendre des engagements restrictifs notamment financiers ou en matière d'exploitation,
- d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence,
- ou d'une combinaison de ces approches.

Si ces mesures ne devaient pas se réaliser, la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

5. METHODES ET REGLES D'EVALUATION

Les principes et méthodes d'évaluation appliqués par la Société sont détaillés dans les paragraphes suivants.

5.1 Recherche et développement – Travaux de recherche et développement réalisés en interne

Conformément à IAS 38, Immobilisations incorporelles, les frais de recherche sont comptabilisés en charges dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Selon IAS 38, les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si les six critères suivants sont cumulativement remplis :

- (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente,
- (b) intention de la Société d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre,
- (c) capacité de celle-ci à utiliser ou à vendre cet actif incorporel,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif. L'entité doit démontrer, entre autres choses, l'existence d'un marché pour la production issue de l'immobilisation incorporelle ou pour l'immobilisation incorporelle elle-même ou, si celle-ci doit être utilisée en interne, son utilité,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres appropriées afin d'achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle, et
- (f) capacité d'évaluation de façon fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Les travaux de développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenue, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

5.2 Autres immobilisations incorporelles

Elles comprennent principalement des licences de logiciels. Les autres immobilisations incorporelles acquises figurent au bilan pour leur coût d'acquisition diminué le cas échéant des amortissements et des pertes de valeur cumulés.

Elles sont amorties linéairement en fonction de leur durée d'utilité (entre 1 et 10 ans).

5.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires). Elles ne font l'objet d'aucune réévaluation.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée d'utilité estimée. Les valeurs résiduelles ne sont pas prises en compte, leur impact étant non significatif. Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

- Installations techniques, matériel et outillage : de 2 à 10 ans
- Installations générales, agencements, aménagements divers : de 5 à 10 ans
- Matériel de bureau : de 3 à 5 ans
- Matériel informatique, mobilier : de 3 à 10 ans

La mise en œuvre de la norme IAS 23 « Intérêts d'emprunts » n'a pas conduit à activer d'intérêts, en l'absence d'actifs éligibles.

5.4 Contrats de location

La Société applique la norme IFRS 16 qui nécessite de reconnaître les actifs et passifs pour tous les contrats de location, à l'exception de ceux d'une durée inférieure à 12 mois ou ceux dont l'actif sous-jacent est de faible valeur, pour lesquels la Société a retenu les exemptions offertes par la norme. Le bénéficiaire du contrat doit, dès lors que l'actif inclus dans le contrat de location est identifiable et qu'il contrôle l'utilisation de cet actif, comptabiliser à l'actif de son bilan un droit d'utilisation en contrepartie d'une dette financière au passif de son bilan. Par ailleurs, les loyers de ces contrats de location sont comptabilisés pour partie en remboursement du passif de location et pour partie en frais financiers dans le résultat financier. Une charge d'amortissement du droit d'utilisation est constatée en résultat opérationnel. Les contrats de location tels que définis par la norme IFRS 16 « Contrats de location », sont comptabilisés au bilan, ce qui se traduit par la constatation :

- D'un actif qui correspond au droit d'utilisation de l'actif loué pendant la durée du contrat ;
- D'un passif au titre de l'obligation de paiement.

5.5 Pertes de valeur des actifs immobilisés

La Société procède, conformément à la norme IAS 36 - Dépréciation d'actifs, à l'évaluation de la recouvrabilité de ses immobilisations. S'agissant d'actifs corporels et incorporels amortis, la Société évalue à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur sur ces immobilisations. Ces indices sont identifiés par rapport à des critères externes ou internes, tel que par exemple un changement de technologie ou un arrêt d'activité.

Le cas échéant, un test de dépréciation est réalisé en comparant la valeur nette comptable de l'actif à sa valeur recouvrable qui correspond à la plus élevée des deux valeurs suivantes : la juste valeur diminuée du coût de sortie ou la valeur d'utilité. Si la valeur comptable de l'actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée. Le cas échéant, en pratique, les tests de dépréciation sont effectués par rapport à la valeur d'utilité correspondant à la valeur actualisée des flux de trésorerie estimés provenant de l'utilisation de l'actif.

5.6 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société correspondent aux dépôts et cautionnements (actifs financiers non courants), aux créances clients, certaines autres créances à court terme ainsi que la trésorerie et les comptes à terme en équivalents de trésorerie. Ces actifs sont classés dans la catégorie des actifs aux coûts amortis.

Dans la pratique, la juste valeur est proche de leur montant nominal.

Une estimation du risque de non-recouvrement des créances est faite de manière individualisée ou sur la base de critères d'ancienneté à chaque clôture et donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en conséquence. Le risque de non-recouvrement est apprécié au regard de différents critères tels que les difficultés financières, les litiges, ou les retards de paiement.

5.7 Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du « premier entré, premier sorti (FIFO) ».

Le coût des marchandises et des approvisionnements comprend le prix d'achat hors taxes, incluant les frais d'approche, et frais accessoires.

5.8 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les liquidités, les placements à court terme très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque limité de changement de valeur, et les découverts bancaires. La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont essentiellement en euros. Les découverts bancaires figurent au passif courant des états de la situation financière, dans les passifs financiers à court terme. Les placements dont l'échéance initiale est à plus de trois mois à partir de la date d'acquisition sans possibilité de sortie anticipée sont exclus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

5.9 Provisions

En conformité avec IAS 37 « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », la Société comptabilise des provisions dès lors qu'il existe des obligations actuelles, juridiques ou implicites, résultant d'événements antérieurs, qu'il est probable que des sorties de ressources représentatives d'avantages économiques seront nécessaires pour éteindre les obligations, et que le montant de ces sorties de ressources peut être estimé de manière fiable.

5.10 Passifs financiers

Les passifs financiers sont constitués d'emprunts bancaires, d'avances conditionnées ainsi que des dettes fournisseurs et certains passifs courants.

Ces passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue, diminuée le cas échéant des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Lors de la comptabilisation initiale des avances conditionnées, la différence entre leur juste valeur (valeur des flux de trésorerie futurs actualisés à un taux de marché) et le montant de la trésorerie reçue est comptabilisée comme une subvention publique en produits constatés d'avance. Par la suite, le passif est comptabilisé au coût amorti et les produits constatés d'avance sont repris en compte de résultat au fur et à mesure de la comptabilisation des dépenses financées par ces avances.

Le taux d'intérêt effectif intègre la prime éventuellement prévue au contrat qui sera susceptible d'être versée en cas de remboursement et prend en compte le chiffre d'affaires futur estimé lorsque les contrats d'avances remboursables prévoient une indexation sur le chiffre d'affaires généré par les projets.

En cas de modification de l'échéancier des flux de remboursement prévus des avances remboursables, notamment en cas de changement d'estimation du chiffre d'affaires prévisionnel, la Société effectue un nouveau calcul de la valeur comptable nette du passif résultant de l'actualisation des nouveaux flux futurs de trésorerie attendus. S'il est significatif, l'ajustement en résultant est comptabilisé au compte de résultat de l'exercice au cours duquel la modification est constatée, en résultat financier.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré dans les autres produits de l'activité.

5.11 Avantages du personnel

La norme IAS 19 distingue deux régimes en matière d'avantages postérieurs à l'emploi.

Les régimes à cotisations définies (régimes de retraites légale et complémentaire) sont constatés en charges de l'exercice au cours duquel les services sont rendus par les salariés. L'obligation de l'entreprise est limitée au versement de cotisations, aucun passif n'est donc comptabilisé au bilan.

Les régimes à prestations définies sont des régimes pour lesquels les risques actuariels incombent à la société. Ils sont liés aux engagements de fin de carrière définis par le code du travail. L'engagement de retraite est calculé selon la méthode des unités de crédit projetées, qui tient compte des modalités de calcul des droits prévus par la convention collective que les salariés auront acquis au moment de leur départ à la retraite, ainsi que leur salaire de fin de carrière et de paramètres actuariels (taux d'actualisation, taux de revalorisation de salaires, taux de rotation, taux de mortalité, ...).

La Société n'externalise pas le financement de ses engagements de retraite.

L'engagement est constaté au bilan en passif non courant, pour le montant de l'engagement total.

Conformément à la norme IAS 19, le coût des services rendus est présenté en résultat opérationnel. Le coût financier est comptabilisé en résultat financier. Les réévaluations du passif (écarts actuariels) sont comptabilisées directement en autres éléments du résultat global (OCI).

L'impact des changements de régime est constaté immédiatement en résultat. Aucun changement n'est intervenu sur les exercices présentés.

5.12 Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés clés de la société. Ces options correspondent à des instruments réglés en actions.

Elles sont évaluées à leur juste valeur à la date d'octroi.

La Société utilise le modèle mathématique Black & Scholes pour évaluer la juste valeur de ces instruments. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période

d'exercice), des données de marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Cette évaluation n'est pas révisée par la suite.

Cette valeur est enregistrée en charges de personnel de manière graduelle en fonction de l'acquisition par tranche, sachant que cette acquisition s'effectue linéairement au sein de chaque tranche, entre la date d'octroi et la date d'acquisition des droits (période d'acquisition des droits), avec une contrepartie directe en capitaux propres.

Le montant comptabilisé en charges a ajusté le cas échéant pour refléter le nombre des droits pour lesquels il est estimé que les conditions de service et de performance hors marché seront remplies.

5.13 Produits des activités ordinaires

- Ventes de produits

Le chiffre d'affaires de la société est composé de la vente sous licence de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Likoizam®), et les ventes d'ADV7103 produit développé par la société et vendu sous un statut d'ATU nominative depuis 2019. Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens sont livrés chez les clients. Les factures sont émises et le chiffre d'affaires est comptabilisé à ce moment.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé net des taxes pharmaceutiques et, le cas échéant, des reversements et remises aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

5.14 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions, aux crédits d'impôt recherche et crédits d'impôt compétitivité emploi, ainsi que les produits comptabilisés au titre du contrat avec PRIMEX.

Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Les entreprises industrielles et commerciales imposées selon le régime réel qui effectuent des dépenses de recherche peuvent bénéficier d'un crédit d'impôt recherche.

Le crédit d'impôt est calculé par année civile et s'impute sur l'impôt dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle les dépenses de recherche ont été encourues. Le crédit d'impôt non imputé est reportable, en régime de droit commun, sur les trois années suivantes celle au titre de laquelle il a été constaté. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée à l'entreprise. Compte tenu du statut de PME au sens communautaire de la Société, le remboursement du CIR intervient dans l'année qui suit sa comptabilisation.

5.15 Résultat financier

Le résultat financier incorpore le coût de l'endettement composé essentiellement charges d'intérêt des emprunts bancaires, des avances conditionnelles et des autres emprunts.

Les autres produits et charges financiers incluent les charges de désactualisation des provisions à long terme et notamment des provisions pour retraite ainsi que les gains et pertes de change.

5.16 Monnaies étrangères

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées pertinentes au regard des conditions économiques.

5.16.1 Transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans les monnaies fonctionnelles respectives des sociétés du Groupe en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions.

Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les éléments non monétaires évalués sur la base du coût historique, libellés en monnaie étrangère, sont convertis en utilisant le cours de change à la date de transaction. Les écarts de change en résultant sont généralement comptabilisés en résultat et présentés dans les frais financiers.

5.16.2 Activités à l'étranger

Les actifs et les passifs d'une activité à l'étranger, y compris, le cas échéant, le goodwill et les ajustements de juste valeur découlant de l'acquisition, sont convertis en euros en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les produits et les charges d'une activité à l'étranger sont convertis en euros en utilisant les cours de change moyen de la période.

Les écarts de change sont comptabilisés en autres éléments du résultat global et accumulés en réserve de conversion.

5.17 Impôt sur les résultats

La ligne « impôt sur les résultats » du compte de résultat comprend les impôts exigibles et les impôts différés. Le cas échéant, les effets impôt sur les éléments comptabilisés en autres éléments du résultat global ou directement constatés en capitaux propres sont constatés en autres éléments du résultat global et en capitaux propres respectivement.

Impôts exigibles

L'impôt exigible correspond à l'impôt dû aux autorités fiscales.

Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, en fonction des derniers taux d'impôt adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture de chaque exercice, applicables à la période de reversement attendue. Ils ne sont pas actualisés.

Les impôts différés sont comptabilisés sur l'ensemble des différences temporelles entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs (sauf exceptions).

Les actifs d'impôts différés relatifs aux différences temporelles, déficits fiscaux reportables et crédits d'impôts non utilisés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que la Société disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés.

Sur les périodes présentées, les déficits fiscaux ne font l'objet d'aucune activation en l'absence de visibilité quant à leur imputation sur des résultats futurs.

5.18 Résultat par action

Le résultat de base par action est obtenu en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice. Les actions propres ne sont pas prises en compte dans ce calcul.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de la période, ajustés de l'impact maximal de la conversion des instruments dilutifs en actions ordinaires selon la méthode dite du rachat d'actions.

5.19 Tableau de flux de trésorerie

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation...), des gains sur cession, des autres produits et charges calculés.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux paiements de loyers de contrats de location financement est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.20 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 « Secteurs opérationnels », un secteur opérationnel est une composante distincte :

- qui se livre à des activités à partir desquelles elle est susceptible d'acquérir des produits des activités ordinaires et d'encourir des charges ;

- dont les résultats opérationnels sont régulièrement examinés par le Principal Décideur Opérationnel en vue de prendre des décisions en matière de ressources à affecter au secteur et à évaluer sa performance, et
- pour laquelle des informations financières isolées sont disponibles.

Le Principal Décideur Opérationnel de la Société a été identifié comme étant le Directeur Général qui prend les décisions stratégiques.

Sur ces bases, la Société a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutique.

5.21 Evaluation de la juste valeur

Certaines méthodes comptables de la Société de même que certaines informations à fournir impliquent d'évaluer la juste valeur d'actifs et de passifs financiers et non financiers.

Dans la mesure du possible, lors de l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif, la Société s'appuie sur des données de marché observables. Les évaluations de juste valeur sont classées en trois niveaux en termes de hiérarchie, en fonction des données utilisées dans la technique d'évaluation.

□□ Niveau 1 : juste valeur évaluée sur la base de cours (non ajustés) observés sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques.

□□ Niveau 2 : juste valeur évaluée à l'aide de données, autres que les prix cotés inclus dans le niveau 1, qui sont observables pour l'actif ou le passif, soit directement (sous forme de prix) ou indirectement (déterminées à partir de prix)

□□ Niveau 3 : juste valeur pour l'actif ou le passif évaluée à l'aide de données qui ne sont pas fondées sur des données de marché observables (données non observables)

Si les données utilisées dans l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif peuvent être classées à différents niveaux dans la hiérarchie de la juste valeur, la juste valeur obtenue est alors classée globalement au même niveau de hiérarchie que la donnée d'entrée du plus bas niveau qui est significative pour la juste valeur prise dans son ensemble.

6 INFORMATIONS SECTORIELLES

6.1 Informations par zones géographiques

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Union Européenne	1 995	97%	1 663	100%
Reste du monde	67	3%	-	0%
Chiffre d'affaires	2 062	100%	1 663	100%

7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN

7.1 Notes au bilan

7.1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	25	25
Augmentations de l'exercice	17	17
Diminutions de l'exercice	-20	-20
Situation au 31 décembre 2019	21	21
Augmentations de l'exercice	44	44
Diminutions de l'exercice	-	-
Situation au 31 décembre 2020	66	66

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	Logiciels	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2018	-22	-22
Dotations de l'exercice	-22	-22
Diminution de l'exercice	27	27
Situation au 31 décembre 2019	-17	-17
Dotations de l'exercice	-11	-11
Diminution de l'exercice	-	-
Situation au 31 décembre 2020	-28	-28

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES (K€)	Logiciels	Total net
Au 31 décembre 2019	4	4
Au 31 décembre 2020	38	38

7.1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ecart de conversion					-
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	1 326	777	321	1 364	3 789

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2018	-	-385	-90	-	-474
Dotations de l'exercice		-93	-40		-133
Diminution de l'exercice			29		29
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-119		-8		-126
Situation au 31 décembre 2019	-119	-478	-108	-	-704
Dotations de l'exercice		-100	-55		-155
Diminution de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-154		-8		-162
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 31 décembre 2020	-262	-578	-163	-	-1 003

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2019	1 142	226	179	570	2 118
Au 31 décembre 2020	1 064	199	158	1 364	2 785

7.1.3 Actifs financiers non courants & courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	392	119
Valeurs brutes	392	119
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	392	119

Les prêts, cautionnements et autres créances – non courants regroupent essentiellement des dépôts de garantie versés par la Société aux propriétaires des locaux de Montbonnot, Nîmes et Paris.

ACTIFS FINANCIERS COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Autres créances	-	195
Valeurs brutes	-	195
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	-	195

7.1.4 Stocks et en-cours

STOCKS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Stocks de produits finis	246	132
Stocks de marchandises	504	377
Valeurs brutes	750	508
Dépréciations	-15	-12
Valeurs nettes	735	496

Les produits finis correspondent aux produits finis pour l'ADV7103 dans le cadre des ventes avec une autorisation temporaire d'utilisation dans plusieurs pays européens.

Les marchandises correspondent aux produits « Liko zam » et « Levidcen », produits commercialisés et vendus en France. La dépréciation correspond principalement aux produits avec une préemption courte.

7.1.5 Clients

CLIENTS (K€)	Valeur brute	Echu	Non Echu	Dépréciation	Valeur Nette
Situation au 31 décembre 2020	835	457	378	-17	818
Situation au 31 décembre 2019	581	350	231	-27	553

Au 31 décembre 2020, le poste client intègre 457 K€ à recevoir de la société CSP, encaissés au cours du mois de janvier 2021.

7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Crédit d'impôt recherche	1 406	860
Crédit d'impôt compétitivité emploi		
Sous-Total	1 406	860
Créances fiscales (TVA,...)	559	390
Charges constatées d'avance	488	2 502
Débiteurs divers	12	13
Valeurs brutes	2 464	3 765
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	2 464	3 764

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2020 correspond à celui évalué au titre des dépenses de l'exercice 2020, le montant au 31 décembre 2019 à celui demandé au titre de l'exercice 2019.

Les charges constatées d'avance concernaient en 2019 principalement l'avance payée à un CRO (Contact Research Organization) pour la gestion de l'étude clinique pivot de phase III pour ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Comptes bancaires courants	16 771	16 629
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 771	16 629

7.1.8 Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (K€)	Pensions et retraites	Total
Situation au 31 décembre 2018	148	148
Dotation de l'exercice	36	36
Pertes / (Gains) actuariels	27	27
Situation au 31 décembre 2019	212	212
Dotation de l'exercice	1	1
Pertes / (Gains) actuariels	-94	-94
Situation au 31 décembre 2020	118	118
A moins d'un an au 31 décembre 2020	-	-
A plus d'un an au 31 décembre 2020	118	118

7.1.9 Retraite – Avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées en compte de résultat s'élèvent à 1 K€ en 2020 et 36 K€ en 2019.

Les provisions pour indemnités de départ à la retraite sont évaluées sur la base des principales données actuarielles suivantes :

	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0,51%	0,60%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 69,2% De 30 à 40 ans : 69,2% De 40 à 50 ans : 54,5% De 50 à 60 ans : 62,5% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

C : cadres ; NC : non cadres

Le tableau des mouvements de l'engagement de retraite entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2020 est donné ci-après :

	impact sur le résultat					impact autres éléments résultat global	
	1er janv	coût service rendus	coût financier	liquidations	ss-total	écarts actuariels	31 déc
2019 - Engagement global	148	36	1		36	27	211
2020 - Engagement global	211	42	1	-42	1	-94	118

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Une variation d'un point du taux d'actualisation n'a pas d'impact significatif sur le montant du passif au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019.

7.1.10 Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2018	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2019
Emprunts bancaires	172			-129	43
Avances conditionnées	-	276		-	276
Dettes financières IFRS 16	-	1 164		-159	1 005
Dettes financières non courantes	172	1 440	-	-288	1 324
Emprunts bancaires	170		-170	129	129
Avances conditionnées	76		-15	-61	0
Dettes financières IFRS 16	-	117	-117	159	159
Dettes financières courantes	246	117	-302	227	288
Total	418	1 557	-302	-61	1 612

Echéancement (K€)		31 décembre 2019
Inférieur à un an		288
Compris entre un et cinq ans		987
Supérieur à cinq ans		337
Total		1 612

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2019	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2020
Emprunts bancaires	43	7 821		159	8 023
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	1 005	102		-158	949
Dettes financières non courantes	1 324	7 923	-	1	9 247
Emprunts bancaires	129	4 300	-63	43	4 410
Avances conditionnées	0				0
Dettes financières IFRS 16	159	14	-191	158	140
Dettes financières courantes	288	4 314	-254	201	4 550
Total	1 612	12 237	-254	202	13 797

Echéancement (K€)		31 décembre 2020
Inférieur à un an		4 550
Compris entre un et cinq ans		8 865
Supérieur à cinq ans		382
Total		13 797

Emprunts bancaires

La Société avait contracté au cours du premier semestre 2017 un emprunt de nominal de 500 K€ auprès de la banque BNP Paribas, portant intérêt à taux fixe de 2,45% et d'une durée de 48 mois. Cet emprunt est garanti par un nantissement sur le fonds commercial de la Société. La ligne « Emprunts bancaires » comprend également un emprunt avec garantie de la BEI au taux d'intérêt fixe de 8% et deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) au taux de 1,75% et 0,25% remboursables en octobre 2021.

Emprunt BEI

La BEI a accordé à Advicenne un prêt à taux fixe d'un montant global de 20 MEUR décomposé en 3 tranches, le tirage de chaque tranche étant conditionné. La première tranche a été reçue en juillet 2020 pour une valeur de 7,5 MEUR et sera remboursée en 2025, tout comme les intérêts capitalisés y afférents. Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La méthode d'évaluation de l'emprunt BEI est celle du coût amorti. Dans ce cadre, une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par le management afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que le taux de pénétration du marché.

PGE

Les deux Prêts Garantis par l'Etat ont été accordés en octobre 2020 par BPI France et BNP Paribas, aux taux respectifs de 1,75% et 0,25% ; ils sont remboursables en octobre 2021. Au 31 décembre 2020, ces PGE sont comptabilisés en dettes financières courantes conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions sont toutefois susceptibles d'évoluer.

Avances remboursables

En 2019, la Société avait contracté une assurance prospection auprès de BPI France assurance prospection, pour couvrir les dépenses de prospection en Allemagne et au Royaume-Uni. Il était composé d'un montant de 552 K€, dont 276 K€ avaient été encaissés par la société au deuxième semestre 2019.

Un montant fixe de 83 K€ est remboursable entre septembre 2024 et juin 2025. Des remboursements additionnels, dépendant du chiffre d'affaires, peuvent intervenir à partir de septembre 2024 pour atteindre au maximum le montant de l'assurance.

7.1.11 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Dettes sociales	914	668
Dettes fiscales	104	48
Avances et acomptes reçus	-	-
Autres créditeurs	1 365	712
Sous-Total	2 383	1 427
Dettes fournisseurs	4 434	3 907
Produits constatés d'avance		
TOTAL	6 816	5 334

Echéancement (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Inférieur à un an	6 816	5 334
Supérieur à un an		
TOTAL	6 816	5 334

Le poste des autres créditeurs contient principalement les reversements ou remises estimés aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale en lien avec les ventes de produits effectuées par la Société.

7.1.12 Instruments financiers

En K€	Catégories	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	392	392	119	119
Clients et autres débiteurs	A	818	818	553	553
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	16 771	16 771	16 629	16 629
Total		17 981	17 981	17 302	17 302
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	9 247	9 247	1 324	1 324
Dettes financières courantes	C	4 550	4 550	288	288
Fournisseurs	C	4 434	4 434	3 907	3 907
Total		18 231	18 231	5 232	5 232

A - Actifs au coût amorti

B - Juste valeur par le résultat (hors dérivé)

C - Dettes au coût amorti

Pour les actifs et passifs financiers courants, leur valeur nette comptable est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

8 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE ET DU RESULTAT GLOBAL

8.1. Notes sur l'état des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	8-2	-14 846	-14 198
Amortissements et provisions		217	305
Paiement fondé sur des actions	8-2-3	605	516
Autres produits et charges calculés		-122	46
Coût de l'endettement financier net	8-2-4	553	28
Capacité d'autofinancement		-13 592	-13 303
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-239	-188
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	1 035	1 557
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-12	1 102	2 459
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-11 694	-9 475
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-575	-934
Actions auto détenues		-41	-43
Acquisition d'actifs financiers		-78	-135
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-694	-1 112
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	662	1 009
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	12 121	276
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-254	-302
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		12 529	983
Variation de la trésorerie		142	-9 603
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	16 629	26 232
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 771	16 629

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2019 se sont élevés à respectivement – 11 694 K€ et – 9 475 K€.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement se sont élevés respectivement à - 694 K€ en 2020 et -1 112 K€ en 2019.

Le flux de trésorerie lié au financement en 2020 s'explique par une augmentation de capital de 662 K€ à la suite de l'exercice des BSPCE/BSA (émission de 205 500 actions) et l'émission de 12 121 K€ d'emprunt (cf. note 7.1.10). En 2019, il s'explique par une augmentation de capital de 1 M€ et la réception de 276 K€ pour l'assurance prospection.

8.2. Notes sur le compte de résultat

8.2.1 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Ventes de marchandises Union Européenne	1 995	97%	1 663	100%
Ventes de marchandises reste du monde	67	3%	-	0%
Chiffre d'affaires	2 062	100%	1 663	100%

Les ventes de marchandises concernent deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam et Levidcen. Le Likozam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation). Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par la société, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. Depuis 2019, les ventes d'ADV7103 sont en hausse significative.

8.2.2 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Crédit Impôt Recherche	1 430	95%	851	92%
Subventions	-	0%	61	7%
Autres produits	73	5%	9	1%
Autres produits de l'activité	1 503	100%	921	100%

La ligne « Autres produits » correspond aux revenus (redevances) des partenariats générés par le contrat Primex.

8.2.3 Détails des charges par nature

31 décembre 2020 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	2 097	912	1 952	4 962
Dotations nettes aux amortissements	135	41	248	424
Autre couts externes	5 914	2 874	2 641	11 429
Total	8 146	3 827	4 841	16 815

31 décembre 2019 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 648	1 011	1 173	3 833
Dotations nettes aux amortissements	70	-2	169	237
Autre couts externes	6 844	3 001	2 226	12 071
Achats consommés	8 562	4 010	3 569	16 141

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 605 K€ et 516 K€ euros au titre de 2020 et de 2019 respectivement.

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à l'avancement de deux études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe.

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges à mesure qu'ils sont engagés et incluent les coûts des CRO (Contract Research Organizations), les coûts cliniques (hôpitaux, actes médicaux), les frais de personnel et de consultants, les coûts de productions des produits, etc. Les coûts des CRO sont reconnus à partir des informations qu'ils fournissent, sur la base de l'avancement de leurs prestations et de l'engagement des coûts cliniques supportés dans le cadre des essais cliniques qu'ils gèrent. Les règlements des CRO se font sur la base des accords contractuels et peuvent différer de manière significative de l'engagement des coûts ou de la réalisation des prestations. Le cas échéant des charges constatées d'avance (cf. note 7.1.6) et/ou des factures non parvenues sont constatées.

Paiements fondés sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés clés, ainsi qu'aux membres du Conseil d'administration sous forme Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

Il a été procédé à l'attribution de 67 500 BSPCE au cours de l'exercice 2020.

Au titre de l'exercice 2020, la charge liée aux paiements en actions s'élève à 605.4 K€ (516K€ en 2019) et se décompose comme suit :

- 605.4 K€ au titre de l'exercice 2020 à passer sur les BSPCE attribués aux salariés, lequel montant est composé de :
 - 95.5 K€ au titre des BSPCE 2017 (pool 1)
 - 133.8 K€ au titre des PMI – BPSCE
 - 39.7 K€ au titre des CS – BSPCE 2019
 - 277.5 K€ au titre des DHS – BSPCE 2019
 - 58.9 K€ au titre des BSPCE 2020

Détail des titres donnant accès au capital au 31/12/2020

Types de titres	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE*	CS - BSPCE 2019*	DHS - BSPCE 2019*	BSPCE 2020
Date du CA ayant attribué les bons	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2016	13/06/2019	23/12/2019	16/07/2020
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €	7,24 €
Vesting	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	Conditionné à une IPO et à des fourchettes de prix / action lors de l'IPO	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la quatrième date d'anniversaire de l'attribution	- 3.750 BSPCE exerçable par année de présence à compter de l'attribution des bons, étant précisé que 100% des BSPCE seront exerçables par anticipation en cas de transaction majoritaire sur la société.	- un délai de présence de 3 ans est envisagé avec acquisition des droits d'exercice annuel par tiers et une accélération à 100% en cas de transaction majoritaire sur le capital de la société payés 100% en cash ou à hauteur des 2/3 dans les autres cas	un délai de présence de 3 ans est envisagé avec acquisition des droits d'exercice annuel par tiers
Durée de validité	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029	23/12/2029	31/08/2030
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2019	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000	90 000	0
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2020	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2020	4 350	62 000	16 000	40 000	15 000	90 000	67 500
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2020	21 750	310 000	80 000	40 000	3 750	30 000	0

La juste valeur des bons attribués a été évaluée par un expert indépendant selon la méthode Black-Scholes sur la base des hypothèses suivantes :

Principales données et hypothèses	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE*	CS - BSPCE 2019*	DHS - BSPCE 2019*	BSPCE 2020
Maturité	7 ans	7 ans	7 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
Boxx EUR Non financial AAA	1,12%	1,23%	1,23%	1,11%	0,57%	0,77%	0,11%
Volatilité	35,43%	62,4%	60,8%	62,8%	63,3%	63,3%	65,3%
Prix du sous-jacent**	6,65 €	7,54 €	7,54 €	10,90 €	11,50 €	8,87 €	7,40 €
Prix d'exercice**	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €	7,24 €
Juste valeur de l'option**	3,29 €	3,16 €	2,51 €	5,33 €	6,88 €	4,96 €	4,31 €

** Les hypothèses par bon tiennent compte de la division du nominal des actions par 5 fin 2017, 1 bon attribué avant 2018 donne droit à 5 actions

*** Exercice de la totalité des bons en vigueur avant leur caducité

8.2.4 Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Gain de change	48	77
Revenus des VMP		53
Autres produits financiers	85	-
Pertes de change N-1		-51
Autres produits / (charges) financiers	133	78
Intérêts des emprunts et avances conditionnées	-553	-28
Pertes de change N	-147	
Autres charges financières	-113	
Charges financières	-813	-28
Résultat financier	-681	50

L'augmentation des charges d'intérêt sur l'exercice 2020 est principalement liée au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI.

8.2.5 Impôts sur les résultats

CHARGES D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Impôts exigibles	29	
Impôts différés		
Charge d'impôt	29	-

Le rapprochement entre l'impôt sur les résultats figurant au compte de résultat et l'impôt théorique qui serait supporté sur la base du taux en vigueur en France s'analyse comme suit :

PREUVE D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	-14 846	-14 198
Impôts sur les bénéfices	-29	-
Résultat avant impôt	-14 817	-14 198
Taux d'impôt théorique	28,00%	28,00%
Produit d'impôt théorique	4 149	3 975
Déficit de l'exercice non activé	-4 309	-4 078
Crédits d'impôts	381	238
Impôts filiales intégrées globalement	-29	-
Effet d'impôt sur le retraitement IFRS 2	-169	-144
Autres	6	9
Charge nette d'impôt	29	-

Le montant en base des déficits reportables s'élève à 61,7 M€ au 31 décembre 2020. La société n'a pas constaté d'actif d'impôts différés au titre des déficits reportables et des différences temporelles.

8.2.6 Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-14 846	-14 198
Nombres d'actions ordinaires (autodétention exclue)	8 605 143	8 391 484
Résultat en euros par action	-1,76	-1,74
Résultat dilué en euros par action	-1,76	-1,74

Au 31/12/2020 le nombre d'actions d'auto-contrôle est de 14 001.

8.2.7 Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du Conseil d'Administration.

La société a créé une filiale aux US durant l'exercice 2020. Celle-ci est détenue à 100% par Advicenne S.A.

8.2.8 Rémunération des dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants de la Société correspondent au Président, au Directeur Général et aux Directeurs Généraux Délégués.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (€)	Total au 31 décembre 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 31 décembre 2019	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président directeur général et des directeurs généraux délégués	1 408 526	975 515	481 811	1 276 147	861 851	414 296

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.

(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

8.2.9 Honoraires des commissaires aux comptes et membres de leurs réseaux

HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) HorsTaxe	31 décembre 2020						31 décembre 2019					
	KPMG		IMPLID		TOTAL		KPMG		IMPLID		TOTAL	
Audit												
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	61	72%	53	98%	114	82%	42	66%	42	88%	84	75%
Services autre que la certification des comptes	24	28%	1	2%	25	18%	22	34%	6	13%	28	25%
Honoraires commissaires aux comptes	85	100%	54	100%	139	100%	64	100%	48	100%	112	100%

8.2.10 Effectifs moyens

EFFECTIFS MOYENS	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Cadres	32	29
Employés	1	3
Effectifs moyens	33	32

9 ENGAGEMENTS FINANCIERS

ENGAGEMENTS FINANCIERS (En K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Engagements donnés		
Nantissements de fonds de commerce	110	691
Bail commercial		
Engagements donnés	110	691
Engagements reçus	-	-
Engagements nets	110	691
Valeur des immobilisations données en garanties		

10 RISQUES

10.1 Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Il a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme. Il n'existe pas de covenants attachés aux emprunts.

Toutefois, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux.

Si la Société n'était pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires en temps voulu, ses perspectives de croissance pourraient en être altérées, le cours de bourse de ses actions pourrait décliner et elle pourrait notamment être amenée à :

- retarder ou réduire le nombre ou la portée de ses essais cliniques et précliniques, voire de les annuler totalement ;
- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes.

L'échéancier des passifs financiers est ventilé ci-dessous :

Au 31 décembre 2020	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	4 550	8 589	382	13 521
Avance conditionnées	-	276	-	276
Dettes fiscales et sociales	1 017	-	-	1 017
Avances et acomptes reçus	-	-	-	-
Dettes Fournisseurs	4 434	-	-	4 434
Autres créditeurs	1 365	-	-	1 365
TOTAL	11 366	8 865	382	20 613

Au 31 décembre 2019	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	129	43	-	172
Avance conditionnées	-	83	193	276
Dettes fiscales et sociales	715	-	-	715
Avances et acomptes reçus	-	-	-	-
Dettes Fournisseurs	3 907	-	-	3 907
Autres créditeurs	712	-	-	712
TOTAL	5 464	126	193	5 783

Se référer à la note 4.3 « continuité d'exploitation » pour plus d'information sur l'horizon de liquidité de la société dans le cadre de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2020.

10.2 Risque de crédit

Le risque de crédit provient essentiellement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie et des créances clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont détenus par des banques et des institutions financières notées de A à A-1 (agence de notation Standard & Poor's).

10.3 Risque de change

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2020, mais n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture à moyen terme afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard des transactions effectuées en devises limitées pour l'heure aux coûts de l'étude clinique Arena 2 (ATRd aux US).

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité, notamment liée à l'activité aux Etats-Unis, ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques. Si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions en matière de couverture de fluctuation des taux de change efficaces à l'avenir, ses résultats pourraient en être altérés.

18.2 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 30 juin 2019 et des comptes consolidés selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2020 et le 30 juin 2021

18.2.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Chiffre d'affaires	4.1.1.	1 364	1 096
Revenu des partenariats	4.1.2.	10	-
Autres produits de l'activité	4.1.3.	372	523
Produits des activités ordinaires		1 746	1 619
Coût de revient des ventes		-540	-426
Frais de recherche et développement	4.2.	-4 713	-4 567
Frais de commercialisation et de marketing	4.2.	-1 631	-2 009
Frais de structure et généraux	4.2.	-2 409	-2 332
Résultat opérationnel		-7 547	-7 715
Coût de l'endettement financier net	4.3.	-538	-28
Autres charges financières	4.3.		
Autres produits financiers	4.3.	82	47
Résultat avant impôt		-8 003	-7 696
Impôts sur les résultats		14	-
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
- dont part attribuable aux actionnaires d'Advicenne SA		-7 990	-7 696
- dont part revenant aux participations ne donnant pas le contrôle		-	-
Résultat par action (€/action)		-0,93	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)		-0,93	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
Gains (et pertes) actuariels		50	30
Effet d'impôt			
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat		50	30
Résultat global de l'ensemble consolidé		-7 940	-7 666
Dont part attribuable au groupe		-7 940	-7 666
Dont part attribuable aux participations ne donnant pas le contrôle			-

18.2.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Immobilisations incorporelles		184	38
Immobilisations corporelles	6.1.1.	2 723	2 785
Actifs financiers non courants		293	392
Actifs d'impôts différés		-	-
Autres actifs non courants		-	-
Total des actifs non courants		3 200	3 215
Stocks		375	735
Clients et comptes rattachés	6.1.2.	782	818
Actifs d'impôts exigibles	6.1.3.	1 773	1 406
Actifs financiers courants		-	-
Autres actifs courants	6.1.3.	1 261	1 059
Trésorerie et équivalents trésorerie	6.1.4.	16 733	16 771
Total des actifs courants		20 925	20 789
TOTAL DE L'ACTIF		24 125	24 004

18.2.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Capital social		1 990	1 724
Primes liées au capital		38 621	29 799
Réserves consolidées		-28 129	-13 404
Résultat net de la période		-7 990	-14 846
Réserves de conversion		-	-
Total des capitaux propres		4 491	3 272
Provisions pour engagements envers les salariés		-	-
Provisions non courantes		82	118
Passifs financiers non courants	6.1.6.	13 848	9 247
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs non courants		-	-
Total des passifs non courants		13 930	9 366
Provisions courantes		-	-
Passifs financiers courants	6.1.6.	260	4 550
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1.7.	2 847	4 434
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs courants	6.1.7.	2 598	2 383
Total des passifs courants		5 705	11 367
TOTAL DU PASSIF		24 125	24 004

18.2.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net de la période		-7 990	-7 696
Amortissements et provisions	6.1.1.	206	167
Paiement fondé sur des actions		164	314
Autres produits et charges calculés		-50	40
Coût de l'endettement financier net	6.2.4.	477	28
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	8	
Capacité d'autofinancement		-7 185	-7 147
Incidence de la variation des stocks		360	-64
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	6.1.2. / 6.1.3.	-331	588
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	6.1.6. / 6.1.7.	-1 371	894
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-8 527	-5 729
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	-256	-433
Actions auto-détenues		-99	-40
Acquisition d'actifs financiers			-1
Cession d'actifs financiers		-104	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-459	-473
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)		9 089	16
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.		7 500
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.	-140	-118
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		8 948	7 398
Variation de la trésorerie		-38	1 197
Trésorerie d'ouverture	6.1.4.	16 771	16 628
Trésorerie de clôture	6.1.4.	16 733	17 825

18.2.5 Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES <i>(en milliers d'euros)</i>	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1^{er} janvier 2020	8 413 644	1 683	53 235	-38 197	16 721
Résultat de la période				-7 696	-7 696
Autres éléments du résultat global, après impôts				30	30
Résultat global				-7 666	-7 666
Augmentation de capital	5 000	1	15		16
Autres			-24 057	24 057	
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				40	40
Paiements fondés sur des actions				314	314
Situation au 30 juin 2020	8 418 644	1 684	29 193	-21 452	9 425
Situation au 1^{er} janvier 2021	8 619 144	1 724	29 799	-28 249	3 272
Résultat de la période				-7 990	-7 990
Autres éléments du résultat global, après impôts				50	50
Résultat global		-	-	-7 940	-7 940
Augmentation de capital	1 331 007	266	8 822		9 089
Autres variations				4	4
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				-99	-99
Paiements fondés sur des actions				164	164
Situation au 30 juin 2021	9 950 151	1 990	38 621	-36 119	4 491

I - RAPPORT SEMESTRIEL D'ACTIVITE – exercice clos au 30 juin 2021

Advicenne est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 22 rue de la Paix – 75002 Paris.

Les informations communiquées en annexe font partie intégrante des états financiers consolidés semestriels résumés de la Société au 30 juin 2021 arrêtés par le Conseil d'Administration le 28 septembre 2021.

1. Description de l'activité du groupe

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis. L'innovation passe également par la formulation et la galénique des candidats médicaments. Ces derniers sont formulés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé afin de faciliter leur administration aux patients de tous âges.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs pays européens. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Un deuxième produit, ADV7103 – SibnayaTM, a obtenu une AMM en mai 2021 dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd), une maladie chronique rare du rein. Advicenne prépare la commercialisation de Sibnaya en Europe au travers d'un ou de plusieurs partenariats commerciaux.

En parallèle de la recherche de partenaires commerciaux en vue du lancement commercial européen de Sibnaya dans l'ATRd, Advicenne poursuit le développement clinique de SibnayaTM aux Etats-Unis et au Canada dans l'ATRd. En outre, le groupe prépare des essais cliniques dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie, tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France, Liko zam et Levidcen, pour lesquels elle a soit acquis une licence exclusive d'exploitation en France, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

2. Faits marquants du 1^{er} semestre 2021

2.1. Eléments scientifiques

Le 3 mai 2021, Advicenne a reçu l'**approbation de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'ADV7103 (SibnayaTM)**.

Cette autorisation fait d'ADV7103 le premier et le seul médicament homologué pour le traitement de l'ATRd chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus. Avec cette autorisation, le groupe a la possibilité de faire une différence significative pour les patients souffrant d'ATRd, classée comme une maladie orpheline ne touchant pas plus de 1 à 2 individus sur 10 000 en Europe.

L'autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne est valable dans tous les États membres de l'Union européenne, ainsi que dans les pays de l'Espace économique européen (EEE) (Islande, Liechtenstein et Norvège). L'autorisation de mise sur le marché dans l'ATRd en Europe pour SibnayaTM est intervenue après que le groupe a décidé de retirer sa demande de désignation de médicament orphelin dans l'indication ATRd, ce afin d'accélérer la mise à disposition de SibnayaTM aux patients.

Le 17 mai 2021, Advicenne a reçu un avis positif de la FDA sur la procédure d'approbation et l'Agence a accepté le protocole modifié de l'étude de phase III pour son traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd).

2.2. Éléments juridiques

Le 3 mai 2021, Advicenne a annoncé des changements au sein de la direction pour soutenir sa commercialisation, avec notamment la nomination de Didier Laurens au poste de directeur général, en remplacement de Peter Meeus.

2.3. Éléments financiers

Le 23 juin 2021, Advicenne a levé environ 9,4 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé. Cette augmentation de capital a pour but de financer la poursuite du développement clinique de SibnayaTM (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux du groupe.

2.4. Situation au regard de la crise sanitaire COVID-19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le Président de la République Française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative l'ensemble des activités économiques à travers le monde. Le groupe a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêt des comptes, ces événements n'empêchent pas le groupe de poursuivre ses activités.

3. Événements importants survenus depuis la clôture du 1^{er} semestre 2021

Le 2 juillet 2021, Advicenne reçoit l'autorisation de commercialiser SibnayaTM (ADV7103) au Royaume-Uni pour le traitement de l'ATRd.

4. Activité du groupe au 1^{er} semestre 2021

Les résultats semestriels du groupe selon les normes IFRS sont présentés ci-dessous :

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Chiffre d'affaires	4.1.1.	1 364	1 096
Revenu des partenariats	4.1.2.	10	-
Autres produits de l'activité	4.1.3.	372	523
Produits des activités ordinaires		1 746	1 619
Coût de revient des ventes		-540	-426
Frais de recherche et développement	4.2.	-4 713	-4 567
Frais de commercialisation et de marketing	4.2.	-1 631	-2 009
Frais de structure et généraux	4.2.	-2 409	-2 332
Résultat opérationnel		-7 547	-7 715
Coût de l'endettement financier net	4.3.	-538	-28
Autres charges financières	4.3.		
Autres produits financiers	4.3.	82	47
Résultat avant impôt		-8 003	-7 696
Impôts sur les résultats		14	-
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
- dont part attribuable aux actionnaires d'Advicenne SA		-7 990	-7 696
- dont part revenant aux participations ne donnant pas le contrôle		-	-
Résultat par action (€/action)		-0,93	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)		-0,93	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
Gains (et pertes) actuariels		50	30
Effet d'impôt			
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat		50	30
Résultat global de l'ensemble consolidé		-7 940	-7 666
Dont part attribuable au groupe		-7 940	-7 666
Dont part attribuable aux participations ne donnant pas le contrôle			-

4.1. Revenus

4.1.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du groupe provient des ventes de médicaments Levidcen® et Likozam®, sous licence de tiers, ainsi que des ventes de SibnayaTM, produit propriétaire développé par Advicenne. SibnayaTM est vendu sous son nom commercial depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en mai 2021 et également sous un statut d'ATU de cohorte (ADV7103) en France depuis mars 2020 et sous différents programmes « d'accès anticipé » dans certains pays d'Europe.

Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens sont livrés chez eux. Les factures sont émises et le chiffre d'affaires est comptabilisé à ce moment.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé net des taxes pharmaceutiques et, le cas échéant, des reversements et remises aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

4.1.2. Revenu des partenariats

Les revenus des partenariats sont comptabilisés en fonction des termes contractuels. Pour les périodes décrites dans ce document, cela concerne uniquement le contrat Primex Pharmaceuticals AG pour Ozalin.

4.1.3. Autres produits d'activité

Les autres produits de l'activité comprennent le crédit d'impôt recherche généré sur le premier semestre.

4.2. Dépenses opérationnelles

Les dépenses opérationnelles sont en légère baisse par rapport au premier semestre 2020 (-0,4%) principalement du fait de la réduction des dépenses d'essais cliniques de ADV7103 dans l'ATRd en lien avec l'obtention de l'AMM de ce dernier. Les frais marketing et commerciaux sont également en baisse. Enfin, les frais généraux sont en hausse et reflètent l'impact ponctuel de la réorganisation des activités désormais finalisée.

4.3. Résultat financier

Le résultat financier ressort en perte de 457 KEUR au 30 juin 2021 du fait de l'augmentation des charges d'intérêt sur le premier semestre 2021, principalement liées au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI.

Les informations relatives à l'emprunt BEI sont indiquées dans la note 6.2.4.

5. Principaux risques et incertitudes pour le 2^{ème} semestre 2021

Les principaux risques et incertitudes auxquels le groupe pourrait être confronté dans les six mois restants de l'exercice sont, en complément des incertitudes liées à la crise sanitaire décrites ci-dessus, similaires à ceux détaillés au chapitre 3 « Facteurs de risques » du document d'enregistrement universel du groupe déposé le 22 décembre 2020 auprès de l'Autorité des Marchés Financiers et disponible sur son site internet (www.advicenne.com).

5.1. Risques opérationnels

Le risque majeur, inhérent à l'activité du groupe, est lié au fait que celui-ci ne peut garantir qu'il sera en mesure d'obtenir ou de conserver l'autorisation de fabriquer ou de commercialiser ses produits :

- en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, la mise sur le marché d'un médicament tel que ceux développés par le groupe doit être autorisée par une autorité de régulation. En Europe, Advicenne a obtenu deux AMM, l'une pour Ozalin en 2018, l'autre pour SibnayaTM en 2021 ;
- bien que le groupe veille à respecter en permanence les bonnes pratiques, l'autorisation de mise sur le marché d'un des produits qu'elle développe pourrait être refusée ou retardée en fonction notamment des demandes des autorités réglementaires compétentes, des résultats d'essais cliniques ou encore de la réglementation applicable au développement et à la fabrication de produits-médicaments. A défaut d'obtention d'une telle autorisation, le groupe, ses partenaires et/ou ses sous-traitants ne pourraient fabriquer ou commercialiser les produits du groupe.

Le groupe doit également faire face aux autres risques importants suivants :

- le développement clinique des produits du groupe étant un processus long et coûteux, cette dernière ne peut garantir son issue et, en particulier, l'atteinte des objectifs cliniques, critères principaux et secondaires et/ou les délais de réalisation de nouvelles études,
- le groupe, ayant sous-traité en partie ses activités et externalisé en grande partie sa production, dépend de ses sous-traitants et ses partenaires pour la conduite des essais cliniques, la fabrication de ses lots cliniques et la fabrication de ses produits commercialisés. Le choix des sous-traitants et partenaires repose non seulement sur leurs compétences techniques, mais aussi sur leur capacité à assurer la livraison des produits ou services commandés, ainsi que leur situation financière,
- le groupe ne peut garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments, ceux-ci étant fixés par les autorités compétentes de chaque pays. Le groupe pourrait ainsi ne pas obtenir un prix à hauteur de ses aspirations pour un ou plusieurs de ses produits, et ceci dans un ou plusieurs marchés ciblés,
- une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 aurait un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'il mène, bien que cet impact soit difficile à évaluer en raison des grandes incertitudes entourant cette crise sanitaire et ses conséquences.

Le groupe a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

L'ensemble des risques auxquels le groupe peut être confronté figure dans le Document Universel d'Enregistrement en date du 22 décembre 2020, disponible sur le site web du groupe : www.advicenne.com.

5.2. Risques liés à la crise sanitaire COVID-19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la République française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Le groupe a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas le Groupe de poursuivre ses activités.

5.3. Risques de liquidité

Le groupe a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'à début 2023.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et sur les engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'initialisation du développement commercial de SibnayaTM (ADV7103) sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US,
- la préparation de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe et aux Etats-Unis.

Les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement du groupe continueront à augmenter à mesure que cette dernière investira pour développer des produits existants et nouveaux. De même, le plan de développement des produits du groupe pourrait être modifié en raison de plusieurs facteurs dont celle-ci n'a pas connaissance à la date du présent rapport. Dans ces hypothèses, le groupe pourrait être amené à lever des fonds supplémentaires, par le biais en particulier :

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires du groupe,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels le groupe pourrait être tenu de prendre des engagements restrictifs notamment financiers ou en matière d'exploitation,
- d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence, ou
- d'une combinaison de ces approches.

Si le groupe n'était pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires en temps voulu, ses perspectives de croissance pourraient en être altérées, le cours de bourse de ses actions pourrait décliner et il pourrait notamment être amené à :

- retarder ou réduire le nombre ou la portée de ses essais cliniques et précliniques, voire à les annuler totalement ; ou

- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'il aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes.

6. Relations avec les parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées au groupe, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans le groupe ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du conseil d'administration.

Le groupe a créé une filiale aux Etats-Unis en mai 2020 : Advicenne Inc. Celle-ci est détenue à 100% par Advicenne S.A.

II - ETATS FINANCIERS CONSOLIDES SEMESTRIELS RESUMES AU 30 JUIN 2021

Advicenne est domiciliée en France. Le siège social du groupe est sis 22, rue de la Paix – 75002 Paris.

Les informations communiquées en annexe font partie intégrante des états financiers consolidés semestriels résumés du groupe au 30 juin 2021 arrêtés par le conseil d'administration le 28 septembre 2021.

2.1. Continuité d'exploitation

Le groupe a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 mois suivant la date de clôture semestrielle, avec un horizon de liquidité à début 2023.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et sur les engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'initialisation du développement commercial de SibnayaTM sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US,
- la préparation de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe.

3. Etats financiers

3.1. Tableau du bilan

ACTIF <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Immobilisations incorporelles		184	38
Immobilisations corporelles	6.1.1.	2 723	2 785
Actifs financiers non courants		293	392
Actifs d'impôts différés		-	-
Autres actifs non courants		-	-
Total des actifs non courants		3 200	3 215
Stocks		375	735
Clients et comptes rattachés	6.1.2.	782	818
Actifs d'impôts exigibles	6.1.3.	1 773	1 406
Actifs financiers courants		-	-
Autres actifs courants	6.1.3.	1 261	1 059
Trésorerie et équivalents trésorerie	6.1.4.	16 733	16 771
Total des actifs courants		20 925	20 789
TOTAL DE L'ACTIF		24 125	24 004

PASSIF <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Capital social		1 990	1 724
Primes liées au capital		38 621	29 799
Réserves consolidées		-28 129	-13 404
Résultat net de la période		-7 990	-14 846
Réserves de conversion		-	-
Total des capitaux propres		4 491	3 272
Provisions pour engagements envers les salariés		-	-
Provisions non courantes		82	118
Passifs financiers non courants	6.1.6.	13 848	9 247
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs non courants		-	-
Total des passifs non courants		13 930	9 366
Provisions courantes		-	-
Passifs financiers courants	6.1.6.	260	4 550
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1.7.	2 847	4 434
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs courants	6.1.7.	2 598	2 383
Total des passifs courants		5 705	11 367
TOTAL DU PASSIF		24 125	24 004

3.2. Tableau du compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Chiffre d'affaires	4.1.1.	1 364	1 096
Revenu des partenariats	4.1.2.	10	-
Autres produits de l'activité	4.1.3.	372	523
Produits des activités ordinaires		1 746	1 619
Coût de revient des ventes		-540	-426
Frais de recherche et développement	4.2.	-4 713	-4 567
Frais de commercialisation et de marketing	4.2.	-1 631	-2 009
Frais de structure et généraux	4.2.	-2 409	-2 332
Résultat opérationnel		-7 547	-7 715
Coût de l'endettement financier net	4.3.	-538	-28
Autres charges financières	4.3.		
Autres produits financiers	4.3.	82	47
Résultat avant impôt		-8 003	-7 696
Impôts sur les résultats		14	-
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
- dont part attribuable aux actionnaires d'Advicenne SA		-7 990	-7 696
- dont part revenant aux participations ne donnant pas le contrôle		-	-
Résultat par action (€/action)		-0,93	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)		-0,93	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net consolidé		-7 990	-7 696
Gains (et pertes) actuariels		50	30
Effet d'impôt			
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat		50	30
Résultat global de l'ensemble consolidé		-7 940	-7 666
Dont part attribuable au groupe		-7 940	-7 666
Dont part attribuable aux participations ne donnant pas le contrôle			-

3.3. Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES <i>(en milliers d'euros)</i>	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1^{er} janvier 2020	8 413 644	1 683	53 235	-38 197	16 721
Résultat de la période				-7 696	-7 696
Autres éléments du résultat global, après impôts				30	30
Résultat global				-7 666	-7 666
Augmentation de capital	5 000	1	15		16
Autres			-24 057	24 057	
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				40	40
Paiements fondés sur des actions				314	314
Situation au 30 juin 2020	8 418 644	1 684	29 193	-21 452	9 425
Situation au 1^{er} janvier 2021	8 619 144	1 724	29 799	-28 249	3 272
Résultat de la période				-7 990	-7 990
Autres éléments du résultat global, après impôts				50	50
Résultat global		-	-	-7 940	-7 940
Augmentation de capital	1 331 007	266	8 822		9 089
Autres variations				4	4
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				-99	-99
Paiements fondés sur des actions				164	164
Situation au 30 juin 2021	9 950 151	1 990	38 621	-36 119	4 491

3.4. Tableau des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net de la période		-7 990	-7 696
Amortissements et provisions	6.1.1.	206	167
Paiement fondé sur des actions		164	314
Autres produits et charges calculés		-50	40
Coût de l'endettement financier net	6.2.4.	477	28
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	8	
Capacité d'autofinancement		-7 185	-7 147
Incidence de la variation des stocks		360	-64
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	6.1.2. / 6.1.3.	-331	588
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	6.1.6. / 6.1.7.	-1 371	894
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-8 527	-5 729
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	-256	-433
Actions auto-détenues		-99	-40
Acquisition d'actifs financiers			-1
Cession d'actifs financiers		-104	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-459	-473
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)		9 089	16
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.		7 500
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.	-140	-118
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		8 948	7 398
Variation de la trésorerie		-38	1 197
Trésorerie d'ouverture	6.1.4.	16 771	16 628
Trésorerie de clôture	6.1.4.	16 733	17 825

4. Principes et méthodes comptables significatives

4.1. Principes comptables

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers consolidés résumés du Groupe sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union européenne au 30 juin 2021.

Les états financiers consolidés semestriels résumés du groupe ont été préparés en conformité avec la norme IAS 34 - Information financière intermédiaire.

S'agissant de comptes résumés, ces états financiers n'incluent pas l'exhaustivité des informations requises pour une clôture annuelle, mais une sélection de notes explicatives. Ainsi, ils doivent être lus en relation avec les états financiers individuels annuels du groupe établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2020.

À l'exception des mentions ci-après, les principes et méthodes comptables utilisés pour la préparation des états financiers consolidés semestriels résumés sont identiques à ceux retenus pour les états financiers individuels du groupe établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2020.

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 30 juin 2021, n'ont pas eu d'impact significatif dans les résultats et la situation financière du groupe :

<small>☐ Exercices ouverts à compter de cette date</small>	Date d'application UE (*)
Modifications d'IFRS 4 – Prolongation de l'exemption temporaire d'IFRS 9	01/01/21
Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2	01/01/21

Par ailleurs, le groupe n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2022 ou postérieurement, étant précisé que le groupe analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur :

<small>☐ Exercices ouverts à compter de cette date</small>	Date d'application « IASB » (*)
Modifications d'IFRS 3 – Références au cadre conceptuel	01/01/22
Modifications d'IAS 37 – Contrats déficitaires - Coûts d'exécution d'un contrat	01/01/22
Améliorations annuelles - 2018-2020 (détail slide suivant)	01/01/22
Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel	01/01/22
Modifications d'IFRS 16 – Aménagements de loyers au-delà du 30 juin 2021	01/04/21
Modifications d'IAS 12 – Impôts différés liés aux actifs et passifs issus d'une transaction unique	01/01/23

Les normes et interprétations d'application facultative au 30 juin 2021 n'ont pas été appliquées par anticipation. Le groupe n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

4.2. Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions, les ventes sous ATU et le taux d'intérêt effectif de l'emprunt BEI.

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

4.3. Caractère saisonnier de l'activité

L'activité du groupe n'est pas considérée comme étant cyclique ou saisonnière.

5. Informations sectorielles

Le groupe a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

6. Notes relatives au bilan et au compte de résultat

6.1. Notes sur le bilan

6.1.1. Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	1 326	777	321	1 364	3 788
Augmentations de l'exercice		9	12	80	100
Diminutions de l'exercice			-25		-25
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)			8		8
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Situation au 30 juin 2021	1 326	786	316	1 444	3 872

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2019	-119	-478	-108	-	-705
Dotations de l'exercice		-100	-55		-155
Diminutions de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-154		-8		-162
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 31 décembre 2020	-262	-578	-164	-	-1 003
Dotations de l'exercice		-57	-26		-83
Diminutions de l'exercice			17		17
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-74		-6		-80
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Situation au 30 juin 2021	-336	-635	-179	-	-1 149

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Au 31 décembre 2020	1 064	199	157	1 364	2 785
Au 30 juin 2021	990	151	138	1 444	2 723

6.1.2. Clients

CLIENTS ET COMPTES RATTACHES <i>(en milliers d'euros)</i>	Valeur brute	Echu	Non échu	Dépréciation	Valeur nette
Situation au 30 juin 2021	806	129	677	-23	782
Situation au 31 décembre 2020	835	457	378	-17	818

6.1.3. Actifs d'impôts et autres actifs courants

ACTIFS D'IMPOTS ET AUTRES ACTIFS COURANTS <i>(en milliers d'euros)</i>	30 juin 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche	1 773	1 406
Sous-total	1 773	1 406
Créances fiscales (TVA,...)	345	559
Charges constatées d'avance	840	488
Débiteurs divers	76	12
Sous-total	1 261	1 059
Valeurs brutes	3 034	2 464
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	3 034	2 464

Le montant du CIR dans les comptes clos au 30 juin 2021 correspond essentiellement à 364 KEUR relatifs à l'estimation du produit à recevoir lié aux dépenses du premier semestre 2021, et à 1 406 KEUR de créances relatives à l'exercice 2020.

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2020 correspondait intégralement au CIR demandé au titre de l'exercice 2020. Le CIR à recevoir au titre de l'exercice 2020 n'a pas encore été encaissé.

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payée pour l'initiation de l'étude clinique pivot phase II/III d'ADV7103 dans l'ATRd aux États-Unis.

6.1.4. Trésorerie et équivalents de trésorerie

TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	30 juin 2021	31 décembre 2020
Comptes bancaires courants	16 733	16 771
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 733	16 771

6.1.5. Capital social

Au 30 juin 2021, le capital social a augmenté de 9 089 KEUR dont 9 052 KEUR issus de l'augmentation de capital du 23 juin 2021 et 37 KEUR de l'exercice de BSPCE et BSA sur la période.

Au 30 juin 2021, le capital social est composé de 9 950 151 actions ordinaires entièrement libérées et d'une valeur nominale unitaire de 0,20 EUR.

6.1.6. Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (en milliers d'euros)	31 décembre 2019	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2020
Emprunts bancaires	43	7 821		159	8 023
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	1 005	102		-158	949
Dettes financières non courantes	1 324	7 923	-	1	9 247
Emprunts bancaires	129	4 300	-63	43	4 410
Avances conditionnées	0				0
Dettes financières IFRS 16	159	14	-191	158	140
Dettes financières courantes	288	4 314	-254	201	4 550
Total	1 612	12 237	-254	202	13 797

Echéancement		31 décembre 2020
Inférieur à un an		4 550
Compris entre un et cinq ans		8 865
Supérieur à cinq ans		382
Total		13 797

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (en milliers d'euros)	31 décembre 2020	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30 juin 2021
Emprunts bancaires	8 023			4 669	12 692
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	949	8		-76	881
Passifs financiers non courants	9 247	8	-	4 592	13 848
Emprunts bancaires	4 410	319	-65	-4 544	119
Avances conditionnées					-
Dettes financières IFRS 16	140		-75	76	141
Passifs financiers courants	4 550	319	-140	-4 468	260
Total	13 797	327	-140	124	14 108

Echéancement		30 juin 2021
Inférieur à un an		260
Compris entre un et cinq ans		13 540
Supérieur à cinq ans		308
Total		14 108

Le 2 juillet 2019, la Banque Européenne d'Investissement (BEI) a accordé à Advicenne un prêt à taux fixe d'un montant global de 20 millions d'euros décomposé en 3 tranches, le tirage de chaque tranche étant conditionné. La première tranche a été tirée en juillet 2020 pour une valeur de 7,5 millions d'euros et sera remboursée en 2025, tout comme les intérêts capitalisés y afférents.

Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La méthode d'évaluation de l'emprunt BEI est celle du coût amorti. Dans ce cadre, une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par la direction afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte de la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, de la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que du taux de pénétration du marché.

Les deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE), conclus pour 4,3 millions d'euros, ont quant à eux été prorogés d'une année, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement étalé sur 5 ans.

6.1.7. Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS <i>(en milliers d'euros)</i>	30 juin 2021	31 décembre 2020
Dettes sociales	873	914
Dettes fiscales	99	104
Autres créditeurs	1 625	1 365
Sous-total	2 598	2 383
Dettes fournisseurs	2 847	4 434
TOTAL	5 446	6 817

Echéancement	30 juin 2021	31 décembre 2020
Inférieur à un an	5 446	6 817
Supérieur à un an	-	-
TOTAL	5 446	6 817

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 2,8 millions d'euros au 30 juin 2021, en recul de 1,6 million d'euros par rapport au 31 décembre 2020 en raison de l'évolution de l'activité.

6.1.8. Instruments financiers

<i>(en milliers d'euros)</i>	Catégories	30 juin 2021		31 décembre 2020	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	293	293	392	392
Clients et autres débiteurs	A	782	782	818	818
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	16 733	16 733	16 771	16 771
Total		17 809	17 809	17 981	17 981
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	13 848	13 848	9 247	9 247
Dettes financières courantes	C	260	260	4 550	4 550
Fournisseurs	C	2 847	2 847	4 434	4 434
Total		16 955	16 955	18 231	18 231

A - Actifs au coût amorti

B - Juste valeur par le résultat (hors dérivé)

C - Dettes au coût amorti

La valeur nette comptable des actifs et passifs financiers courants est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

6.2. Notes sur le compte de résultat

6.2.1. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES <i>(en milliers d'euros)</i>	30 juin 2021		30 juin 2020	
Union européenne	1 353	99%	1 096	100%
Reste du monde	11	1%	-	0%
Chiffre d'affaires	1 364	100%	1 096	100%

Le chiffre d'affaires est essentiellement réalisé par la commercialisation de Likoizam et Levidcen, deux produits sous licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likoizam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par le groupe, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. L'AMM obtenue en mai 2021 permet de commercialiser le produit sous l'appellation Sibnaya depuis fin juin 2021.

6.2.2. Autres produits

Les revenus des partenariats et les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

AUTRES PRODUITS <i>(en milliers d'euros)</i>	30 juin 2021		30 juin 2020	
Revenu des partenariats	10	3%	-	0%
Crédit Impôt Recherche	372	97%	523	100%
Autres produits	383	100%	523	100%

Le revenu des partenariats correspond aux redevances générées dans le cadre du contrat Primex avec Pharmaceuticals AG.

6.2.3. Détail des charges par nature

30 juin 2021 (en milliers d'euros)	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 576	457	856	2 889
Dotations nettes aux amortissements	85	7	138	230
Autre coûts externes	3 053	1 167	1 414	5 634
Total	4 713	1 631	2 409	8 753

30 juin 2020 (en milliers d'euros)	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	961	551	1 164	2 676
Dotations nettes aux amortissements	53		114	167
Autre coûts externes	3 553	1 458	1 054	6 065
Total	4 567	2 009	2 332	8 908

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 164 KEUR et 314 KEUR au titre, respectivement, des premiers semestres 2021 et 2020.

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à l'avancement de deux études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe.

6.2.4. Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (en milliers d'euros)	30 juin 2021	30 juin 2020
Gain de change	22	38
Revenus des VMP		10
Autres produits financiers	61	
Autres produits / (charges) financiers	84	48
Intérêts des emprunts et avances conditionnées	-538	-25
Pertes de change		-3
Autres charges financières	-1	-1
Charges financières	-540	-29
Résultat financier	-457	19

L'augmentation des charges d'intérêt sur le premier semestre 2021 est principalement liée au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI au cours du second trimestre 2020.

6.2.5. Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en milliers d'euros)	-7 990	-7 696
Nombres d'actions ordinaires (autodétention exclue)	9 924 487	8 395 261
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 607 141	8 391 449
Résultat (en euros) par action	-0,93	-0,92

Le résultat net étant déficitaire, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

Au 30 juin 2021, le nombre d'actions d'auto-contrôle s'élève à 25 664.

6.2.6. Rémunération des principaux dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants du groupe sont le président du conseil d'administration, le directeur général et les directeurs généraux délégués.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (en euros)	Total au 30 juin 2021	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 30 juin 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président, du directeur général et des directeurs généraux délégués	535 495	459 306	76 189	71 470	63 583	7 887

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.

(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

18.3 Audit des informations financières annuelles historiques

18.3.1 Audit indépendant : Rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2020



KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
France

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : € 1.723.828,80

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2020

A l'Assemblée Générale de la société Advicenne S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, 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, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1^{er} janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans les notes « 4.3 Continuité d'exploitation » et « 10.1 Risque de liquidité » de l'annexe des Etats Financiers consolidés.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Traitement comptable de l'emprunt BEI

Risque identifié

La note « 7.1.10 Passifs financiers » de l'annexe des Etats Financiers consolidés, expose que Advicenne a débloqué en juillet 2020 la première tranche de M€7,5 d'un emprunt maximal de M€20 accordé par la Banque Européenne d'Investissement sur cinq ans (« l'emprunt BEI »). Ce premier versement, ainsi que les intérêts capitalisés afférents devront être remboursés en 2025. Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La note « 7.1.10 Passifs financiers » de l'annexe des Etats Financiers consolidés, expose la méthode d'évaluation du passif financier au coût amorti relatif à l'Emprunt BEI. Dans ce cadre une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par la direction afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que le taux de pénétration du marché.

Nous avons considéré la détermination du TIE de l'emprunt BEI et des charges financières afférentes comme un point clé de notre audit compte tenu du montant significatif de ce prêt et de la méthode d'estimation du TIE qui repose très largement sur le jugement de la direction, s'agissant notamment des montants futurs estimés de redevances.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Dans le cadre de notre audit des comptes consolidés du groupe, nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de la méthode et du calcul de l'évaluation du passif financier relatif à l'emprunt BEI au 31 décembre 2020, et des éléments justifiant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des redevances à payer. Dans ce cadre, nous avons :

- étudié le contrat d'emprunt signé entre la société et la BEI ;
- pris connaissance des hypothèses retenues par la direction afin d'estimer la projection du chiffre d'affaires sur laquelle portent les redevances retenues dans le calcul du TIE;
- recalculé, avec l'aide de nos experts, le taux d'intérêt effectif et examiné l'amortissement dans le temps de l'emprunt BEI.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Advicenne S.A. par l'assemblée générale du 24 mai 2019 pour le cabinet KPMG S.A. et pour le cabinet Implid.

Au 31 décembre 2020, les cabinets KPMG S.A. et Implid étaient dans la 2^{ème} année de leur mission sans interruption, dont respectivement chacun 2 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, le cabinet KPMG Audit Sud-Est, membre du réseau KPMG, était précédemment commissaire aux comptes de l'entité, de 2006 à 2018.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime



Advicenne S.A.

*Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés
3 mai 2021*

suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.



Advicenne S.A.
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés
3 mai 2021

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n°537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes,

Lyon, le 3 mai 2021

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Lyon, le 3 mai 2021

Implid Audit

Stéphane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé

18.3.2 Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2021



KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
France

Implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : € 1.990.030,20

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2021

Période du 1^{er} janvier au 30 juin 2021

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L.451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Advicenne S.A., relatifs à la période du 1^{er} janvier 2021 au 30 juin 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I – Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France.

Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.



Implid Audit

Advicenne S.A.

*Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2021
28 septembre 2021*

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II – Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Lyon, le 28 septembre 2021

Lyon, le 28 septembre 2021

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Implid Audit

Stéphane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé

18.3.3 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.3.4 Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers

Néant

18.4 Politique en matière de dividendes

18.4.1 Description de la politique en matière de dividendes

Depuis sa création, la Société n'a pas distribué de dividende.

Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme.

18.4.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Aucun dividende n'a été distribué au cours des 3 derniers exercices clos.

18.4.3 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas connaissance de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, en suspens ou dont elle serait menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe.

18.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

A l'exception de ce qui est décrit dans le Document d'Enregistrement Universel, il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 30 juin 2021.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social⁵

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1.990.030,20 euros divisé en 9.950.151 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

Le nombre d'actions de la Société en circulation à la date d'ouverture et de clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2020 est précisé en section 19.1.7.2 ci-dessous.

19.1.2 Informations relatives aux actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.3 Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière

Programme de rachat d'actions

L'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 14 juin 2021 a autorisé le Conseil d'Administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce, du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché, tel qu'amendé, et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

- **Nombre maximum d'actions pouvant être achetées** : 10 % du nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions,
- **Objectifs des rachats d'actions** :
 - assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers en matière de contrat de liquidité sur actions ;
 - honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
 - remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
 - acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ;

- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées ;
 - plus, généralement, d’opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.
- **Prix d’achat maximum (hors frais et commission) :** 42 euros, hors frais et commissions et sous réserve d’ajustements éventuels en cas d’opérations sur le capital,
 - **Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d’actions :** 3 millions d’euros.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

A la date du Document d’Enregistrement Universel, ce programme de rachat d’actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d’un contrat de liquidité souscrit auprès de Gilbert Dupond – voir ci-dessous.

Contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupond

Ce contrat de liquidité a été conclu avec Gilbert Dupont, pour une durée d’un an à compter du 4 janvier 2018, renouvelable ensuite par période de 12 mois par tacite reconduction. Il porte sur les actions de la Société cotées sur le compartiment C du marché réglementé d’Euronext à Paris. Le montant affecté au contrat de liquidité à sa signature était de 300.000 euros, porté à 400.000 euros le 26 avril 2018.

Le montant disponible en liquidité est de 174.872,56€ au 31 octobre 2021.

Attributions d’actions aux salariés

Au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2020 et jusqu’à la date du Document d’Enregistrement Universel, la Société n’a procédé à aucun rachat de ses propres actions en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d’un programme d’options d’achat d’actions, d’attributions gratuites d’actions, d’épargne salariale ou autres allocations d’actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées.

Bilan des opérations de rachat d’actions

Le bilan des opérations de rachat d’actions entre le 31 décembre 2020 et le 31 octobre 2021 est le suivant :

	Du 31 décembre 2020 au 31 octobre 2021
Nombre de titres achetés	431 429
Prix moyen	10,21
Volume échangé à l’achat	4 404 623
Nombre de titres vendus	430 619
Prix moyen	10,24
Volume échangé à la vente	4 408 089

Dans les comptes établis selon les normes IFRS, les actions propres détenues dans la cadre du contrat de liquidité sont comptabilisées en diminution des capitaux propres.

19.1.4 Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital sont de deux natures différentes (bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise).

Le nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, dont le détail figure dans les tableaux ci-dessous, tient compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.

19.1.4.1 Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « **BSPCE** ») émis par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSPC E ₂₀₁₃ - Pool 1	BSPC E ₂₀₁₇ Pool 1	BSP CE ₂₀₁ 7 Pool 2	BSPC E ₂₀₁₈	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀
Date d'assemblée	20-décembre-2013	9 mars 2017		19 juin 2018	24 mai 2019		26 mai 2020
Date de décision du Conseil d'Administration	17-avril-2015	11 juillet 2017		7 décembre 2018	13 juin 2019	23 décembre 2019	16 juillet 2020
Nombre de BSPCE autorisés	80.000	100.000	35.000	500.000	500.000		590.000
Nombre total de BSPCE attribués	12.000	72.000	35.000	80.000	15.000	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSPCE attribués ⁽¹⁾	60.000	360.000	175.000	80.000	15.000	90.000	67.500

	BSPC E ₂₀₁₃ - Pool 1	BSPC E ₂₀₁₇ Pool 1	BSP CE ₂₀₁ 7 Pool 2	BSPC E ₂₀₁₈	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽¹⁾</i>	0	0	0	0	15.000	90.000	0
Mandataires concernés :							
<i>Charlotte Sibley</i>	-	-	-	-	15.000	- 90.000	- -
<i>David H. Solomon</i>	-	-	-	-	-		
Nombre de bénéficiaires non-mandataires sociaux	12	6	3	1	0	0	2
Point de départ d'exercice des BSPCE	17-avril-2016	11-juillet-2018	11-juillet-2017	8-décembre-2019	13-juin-2020	23-décembre-2019	1-septembre-2020
Date d'expiration des BSPCE	17-avril-2022	11-juillet-2024 ⁽²⁾	11-juillet-2024 ⁽²⁾	7-décembre-2028 ⁽²⁾	13-juin-2029 ⁽²⁾	23-décembre-2029	31-août-2030
Prix de souscription d'une action ⁽¹⁾	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32€	7,24€
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel ⁽¹⁾	28.000	0	0	0	0	0	0

	BSPC E ₂₀₁₃ - Pool 1	BSPC E ₂₀₁₇ Pool 1	BSP CE ₂₀₁ 7 Pool 2	BSPC E ₂₀₁₈	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du Document d'Enregistrement Universel	1.350	10.000	19.00 0	40.00 0	0	0	0
BSPCE restants à la date du Document d'Enregistrement Universel	5.050	62.000	16.00 0	40.00 0	15.0 00	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE) ⁽¹⁾	25.25 0	310.00 0	80.00 0	20.00 0	3.75 0	0	0
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	25.25 0	310.00 0	80.00 0	40.00 0	15.0 00	90.000	67.500

- (1) *En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.*
- (2) *En tout état de cause, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés, à peine de caducité, (i) dans les 3 mois suivant la cessation par le titulaire de BSPCE de toute fonction salariée ou de mandataire social au sein du Groupe, (ii) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une fusion ou d'un changement de contrôle de la Société au profit d'un tiers, ou (iii) dans les 6 mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire de BSPCE.*
- (3) *Les BSPCE sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, la caducité automatique des BSPCE exerçables à la date de départ de la Société ou dans les deux mois suivant ce dernier ayant été supprimé de l'ensemble des plans régissant les BSPCE émis par la Société par la quarante-huitième résolution de l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020, sous réserve, pour chaque bénéficiaire en ce qui le concerne et sauf décision contraire du conseil d'administration, qu'il s'engage par écrit auprès de la Société au plus tard à la date effective de son départ à ne pas céder d'actions sur le marché représentant plus de 5% des volumes d'échanges quotidiens sur son principal marché de cotation pendant les 12 mois suivant son départ de la Société, étant précisé que cet engagement ne s'appliquera pas en cas de cession hors marché ou d'offre publique d'achat portant sur les titres de la Société.*
- (4) *40.000 BSPCE₂₀₁₈ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde, soit 40.000 BSPCE₂₀₁₈, étant exerçables par tranche de 20.000 à compter de chaque date d'anniversaire de leur attribution, étant précisé qu'en cas de fusion ou de changement de contrôle de la Société au profit d'un tiers, les BSPCE₂₀₁₈ seront exerçables à peine de caducité à hauteur de 75% si l'opération intervient avant le 7 décembre 2021 et en totalité si l'opération intervient postérieurement à cette date.*
- (5) *3.750 BSPCE₂₀₁₉ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde sera exerçable à hauteur de 3.750 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée, soit à compter du 13 juin 2021 en ce qui concerne la prochaine tranche, sous réserve que Madame Charlotte Sibley exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.*
- (6) *Les BSPCE₂₀₁₉ seront exerçables à hauteur de 30.000 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 23 décembre 2019, soit à compter du 23 décembre 2020 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que monsieur David H. Solomon exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.*
- (7) *Les BSPCE₂₀₂₀ seront exerçables à hauteur d'un tiers à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1 septembre 2020, soit à compter du 1 septembre 2021 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que les bénéficiaires exercent toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.*

19.1.4.2 Plan de bons de souscription d'actions

Les principales caractéristiques des bons de souscription d'actions (les « **BSA** ») émis par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSA ₂₀₁₃
Date d'assemblée	20-décembre-2013
Date de décision du directoire / Conseil d'Administration	17-avril-2015
Nombre de BSA autorisés	8.000
Nombre de BSA attribués	8.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSA attribués ⁽¹⁾	40.000
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽²⁾</i>	0
Nombre de bénéficiaires non-mandataires sociaux	5
Point de départ d'exercice des BSA	17-avril-2016
Date d'expiration des BSA	17-avril-2022
Prix d'émission du BSA	1,29 €
Prix de souscription d'une action ⁽¹⁾	3,22 €
Modalités d'exercice	(2)

	BSA ₂₀₁₃
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel ⁽¹⁾	25.000
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du Document d'Enregistrement Universel	3.000
BSA restants à la date du Document d'Enregistrement Universel	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSA) ⁽²⁾	0
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSA en circulation à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSA)	0

⁽¹⁾ En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.

⁽²⁾ Les BSA₂₀₁₃ sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, étant précisé que les BSA non exercés dans le cadre de la cession de la totalité des titres de la Société deviendront caducs.

19.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 624.250 actions, soit une dilution maximale d'environ 8% sur la base du capital existant à la date du Document d'Enregistrement Universel et d'environ 7% sur la base du capital dilué. La dilution en droit de vote serait identique.

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Le tableau ci-après synthétise les différentes délégations financières qui ont été consenties au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale mixte des actionnaires de la Société en date du 14 juin 2021 :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription (21 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 ⁽¹⁾	-
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (en dehors des offres visées au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier) (22 ^{ème} résolution)	26 mois	1.020.000 ⁽¹⁾	Se référer au ⁽²⁾
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre visée au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (23 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 euros ⁽¹⁾ dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois	Se référer au ⁽²⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (émission dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire) (25 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs ayant l'expérience de secteur de la santé ou des biotechnologies) ⁽⁴⁾ (26 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (sociétés industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies) ⁽⁵⁾ (27 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (28 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 15% de l'émission initiale ^{(1) (6)}	Même prix que l'émission initiale
Autorisation à consentir au Conseil d'Administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'Assemblée Générale (24 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée par période de douze mois	Se référer au ⁽⁷⁾
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (29 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 euros ⁽¹⁾	-
Délégation de pouvoir à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (30 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée ⁽¹⁾	-

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (32 ^{ème} résolution)	26 mois	100.000 euros	-
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés, dirigeants ou membres du Conseil d'Administration de la Société et des sociétés dont la Société détient au moins 75 % du capital ou des droits de vote ou tout éligible en vertu des dispositions applicables à la date d'attribution des BSPCE (33 ^{ème} résolution)	18 mois	600.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽⁹⁾
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (34 ^{ème} résolution)	38 mois	600.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹⁰⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (35 ^{ème} résolution)	38 mois	350.000 actions ⁽⁸⁾	-
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du Conseil d'Administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le Conseil d'Administration a mis ou viendrait à mettre en place (36 ^{ème} résolution)	18 mois	260.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹¹⁾ et au ₍₁₂₎

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (19 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du capital social	Se référer au ⁽¹³⁾
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (20 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois	Se référer au ⁽¹³⁾

⁽¹⁾ Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 1.020.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 50.000.000 €, ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration dans les conditions prévues par l'article L. 228-40 du code de commerce.

⁽²⁾ Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 10%) étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.

⁽³⁾ Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission sur le marché réglementé d'Euronext à Paris éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de ladite résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.

⁽⁴⁾ Toutes personnes physiques ou morales (en ce compris toutes sociétés), trusts et fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP), de droit français ou étranger, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel, ou ayant investi au moins un million d'euros au cours des 36 derniers mois, dans le secteur de la santé ou des biotechnologies.

- (5) Toutes sociétés industrielles, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, directement ou par l'intermédiaire d'une société contrôlée ou par laquelle elles sont contrôlées au sens de l'article L. 233-3 I du Code de commerce, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société.
- (6) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur.
- (7) Possibilité de déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :
- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus.
- (8) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le nombre cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des options de souscription d'actions, des BSPCE, des BSA et de l'attribution gratuite d'actions est de 600.000 actions.
- (9) Le prix d'exercice des BSPCE sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSPCE et devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :
- la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSPCE;
 - si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente des dites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE, diminué le cas échéant d'une décote correspondant à la perte de valeur économique du titre depuis cette émission.
- (10) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le Conseil d'Administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et ladite résolution, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, à quatre-vingt pour cent (80 %) du prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur.
- (11) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant, et sera au moins égal à 5 % de la moyenne pondérée par les volumes des cours des trois (3) dernières séances de bourse sur ledit marché ou bourse de valeurs précédant la date d'attribution dudit BSA par le Conseil.

- (12) Le prix d'exercice des BSA sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSA et devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSA.
- (13) Le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) est fixé à 42 euros, avec un plafond global de 3.000.000 euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente autorisation.

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune option, ni aucun accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant la mise en place d'une telle option, sur le capital de la Société.

19.1.7 Historique du capital social

19.1.7.1 *Evolution du capital social*

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 23 avril 2007, avec un capital initial de 125.000 euros.

Le capital social a été ensuite augmenté, à plusieurs reprises, pour atteindre 1.990.030,20 euros le 31 octobre 2021.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital depuis cette date.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
9 mars 2017	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence « C »	420.424	420.424	15.429.560,80	1.194.680	1.194.680	1
13 mars 2017	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence « C »	82.733	82.733	3.036.301,10	1.277.413	1.277.413	1

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
	résultant de la conversion automatique d'obligations convertibles « OC ₂₀₁₅ »						
24 octobre 2017	Division par 5 de la valeur nominale des actions	-	-	-	1.277.413	6.387.065	0,20
5 et 7 décembre 2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires résultant de l'augmentation de capital par offre au public et de la conversion d'actions de préférence de catégorie O', A et B	1.924.448	384.889,60	26.615.115,84	1.662.302,6	8.311.513	0,20
5 et 7 décembre 2017	Réduction de capital par voie d'annulation de 308.817 actions ordinaires résultant de la conversion d'actions de préférence de catégorie C	308.817	61.763,40	-	1.600.539,20	8.002.696	0,20
5 janvier 2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires résultant de l'augmentation de capital par offre public	59.648	11.929,60	824.931,84	1.612.468.80	8.062.344	0,20

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
	(exercice de l'option de surallocation)						
13 juin 2019	Exercice de 831 BSPCE et de 4.231 BSA	25.310	5.062	66.279,70	1.617.530,80	8.087.654	0,20
30 octobre 2019	Exercice de 51.160 BSPCE et 14.038 BSA	325.990	65.198	872.768,30	1.682.728,80	8.413.644	0,20
16 juin 2020	Exercice de 1.000 BSPCE	5.000	1.000	15.100	1.683.728,80	8.418.644	0,20
3 décembre 2020	Exercice de 29.400 BSPCE	147.000	29.400	443.940	1.713.128,80	8.565.644	0,20
23 juin 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	1.319.507	263.901,40	9.157.378,58	1.977.030,20	9.885.151	0,20
30 juin 2021	Exercice de 9.200 BSPCE et 3.800 BSA	65.000	13.000	196.300	1.990.030,20	9.950.151	0,20

19.1.7.2 Evolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois derniers exercices

	Situation à la date du 31 déc 2020 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 dec 2019 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 dec 2018 sur une base non diluée	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% de droit de votes	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% de droit de votes	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote ⁽¹⁾
Catherine Guittet	101 778	1,18%	137 303	1,04%	84 395	1,00%	119 920	1,03%	-	0,00%
Maria Manso	-	0,00%	-	0,00%	4 155	0,05%	4 155	0,04%	-	0,00%
Sarah Delbaere	8 300	0,10%	9 100	0,07%	1 069	0,01%	1 069	0,01%	-	0,00%
Florie Guillaumin	-	0,00%	-	0,00%	10 090	0,12%	10 090	0,09%	-	0,00%
Caroline Roussel-Maupetit	74 640	0,87%	149 280	1,13%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Autres	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	43 479	0,54%
Salariés, consultants et membres de comités	184 718	2,14%	295 683	2,24%	99 709	1,19%	135 234	1,16%	43 479	0,54%
Bpifrance Investissement	2 249 568	26,10%	3 749 136	28,45%	2 249 568	26,74%	2 249 568	19,25%	2 249 568	27,90%
Cemag Invest	748 064	8,68%	1 496 128	11,35%	765 646	9,10%	765 646	6,55%	748 064	9,28%
Irdi Soridec Gestion	435 511	5,05%	796 183	6,04%	435 511	5,18%	796 183	6,81%	431 947	5,36%
IXO Private Equity *	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	1 422 082	17,64%
Françoise Brunner-Ferber**	-	0,00%	-	0,00%	334 456	3,98%	641 158	5,49%	317 393	3,94%
Charlotte Sibley	1 120	0,01%	1 120	0,01%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Total investisseurs	3 434 263	39,84%	6 042 567	45,85%	3 785 181	44,99%	4 452 555	38,11%	5 169 054	64,11%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,76%	1 165 988	8,85%	597 249	7,10%	1 180 243	10,10%	1 422 082	17,64%
Mr. Lefoulon	362 332	4,20%	715 164	5,43%	370 650	4,41%	723 482	6,19%	370 650	4,60%
IXO Private Equity	1 068 382	12,40%	2 026 764	15,38%	1 462 082	17,38%	2 661 191	22,78%	-	0,00%
Autre flottant	2 626 729	30,48%	2 253 896	17,10%	2 076 613	24,68%	2 531 738	21,67%	1 032 367	12,80%
Flottant	4 986 162	57,85%	6 827 008	51,80%	4 506 594	53,56%	7 096 654	60,74%	2 825 099	35,04%
Autodetention	14 001	0,16%	14 001		22 160	0,26%			24 712	0,31%
TOTAL	8 619 144	100,00%	13 179 259	100,00%	8 413 644	100,00%	11 684 443	100,00%	8 062 344	100,00%

* Fin de mandat le 1 janvier 2019

** Fin de mandat le 26 mai 2020

(1) A compter du 2ème anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double. Seules les actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité, soit 30.536 actions au 31 octobre 2020, sont privées de droit de vote.

19.2 Acte constitutif et statuts

19.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet en France et dans tous pays :

- Etudes, conseils, diagnostic, recherche, conception, mise au point, développement, production et commercialisation de produits chimiques, biochimiques et biologiques, ainsi que services destinés aux laboratoires de recherche, aux industries de la pharmacie, de la biologie et des biotechnologies pour la santé humaine et vétérinaire, l'agro-alimentaire et la cosmétologie.
- Fabrication, stockage, vente en gros et au détail, distribution, répartition, commercialisation, exploitation, importation et exportation de médicaments humains, médicaments vétérinaires, produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, dispositifs médicaux, compléments alimentaires, réalisation d'essais cliniques sur l'homme et l'animal.
- Toutes opérations industrielles et commerciales se rapportant à :
 - o la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ci-dessus ;
 - o la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;
 - o la participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe ;
- Toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

La dernière version à jour des statuts de la Société peut être consultée sur son site internet (www.advicenne.com/fr).

19.2.2 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions

Néant.

19.2.3 Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

20. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, le Groupe n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal de ses affaires.

Tableau récapitulatif des contrats

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de licence de savoir-faire ADV6209	Centre hospitalier Universitaire d'Amiens (CHU)	10 ans à compter de l'obtention de la 1ère autorisation sur le marché des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. 12 septembre 2028	Le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (avec faculté de sous-licence) sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées.
Contrat de cession d'actifs relatifs à de ADV6209	Primex Pharmaceuticals AG (Primex)	12 septembre 2025 (avec la possibilité pour Primex de résilier le contrat avant le 12 septembre 2020).	La Société a cédé certains actifs relatifs à ADV6209, en particulier les droits au niveau mondial relatifs à ADV6209 le dossier règlementaire d'autorisation de mise sur le marché et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire	Primex	Durée identique : - concernant le savoir-faire du CHU, au contrat de licence conclu avec ce dernier ; et - concernant le savoir-faire de la Société, au contrat de cession d'actifs conclu avec Primex	La Société a (i) cédé à Primex l'ensemble de ses droits relatifs à son savoir-faire et (ii) lui a consenti une sous-licence sur le savoir-faire du CHU, dans les deux cas pour le développement, l'enregistrement la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.
Contrat d'approvisionnement d'ADV7103	Elaiapharm	10 ans à compter de la production du 1 ^{er} lot commercial d'ADV7103	La Société a signé un contrat d'approvisionnement avec la société Elaiapharm Lundbeck pour la fabrication mondiale des lots commerciaux de son produit principal, ADV7103 dans l'indication de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA), conformément aux exigences GMP.
Contrat d'approvisionnement des matières premières pour ADV7103	Jungbunzlauer Ladenburg et Elaiapharm	5 ans puis renouvelable annuellement de manière tacite	La Société, Elaiapharm et la société Jungbunzlauer Ladenburg ont conclu un contrat d'approvisionnement aux termes duquel cette dernière s'engage à fabriquer et à livrer à Elaiapharm les quantités de Tripotassium Citrate nécessaires à la fabrication d'ADV7103.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de financement	La Banque Européenne d'Investissement (BEI)	La maturité du prêt est de 5 ans tandis que les redevances complémentaires sont dues jusqu'au 31 décembre 2026.	La Société a conclu avec la BEI un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros, afin de financer le développement d'un portefeuille de traitements pédiatriques. La Société s'est engagée à rembourser le prêt, des intérêts ainsi que des redevances complémentaires calculées sur son chiffre d'affaires.
Prêt Garanti par l'Etat (PGE)	BNPParibas et BPI	La maturité des prêts est de 5 ans.	Deux Prêts Garantis par l'Etat ont été conclus en octobre 2020 entre BNPParibas et la Société, et BPI France et la Société pour un montant total de 4,3 millions d'euros. Ils ont été accordés aux taux respectifs de 0,25% et 1,75%.

20.1 Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209

Le Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens (le « **CHU** ») a développé des solutions orales et muco-solubles de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines (le « **Produit** »), et a acquis un savoir-faire dans la préparation et la fabrication hospitalière pour le Produit.

Par un contrat de licence de savoir-faire conclu entre le CHU et la Société le 13 octobre 2009 et modifié par avenants en date des 10 janvier 2011, 3 juillet 2015, 16 février 2016 et 1^{er} mars 2017, le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (la « **Licence** ») sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière du Produit, dont notamment les formules de fabrication de solutions du Produit à 0,2% et 0,5%, les secrets de fabrication et dossiers de lots, les méthodes analytiques et leurs rapports de validation (le « **Savoir-Faire du CHU** »), pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. Le CHU se réserve le droit de développer le Savoir-Faire du CHU pour d'autres indications.

Au titre de la Licence, la Société dispose du droit de conduire et financer le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation du Produit pour les deux indications visées ci-dessus. Sur la base du Savoir-Faire du CHU, la Société a ainsi développé un candidat-médicament pour l'indication de sédation vigile et d'anxiolyse (« **ADV6209** »).

En contrepartie des droits d'exploitation du Savoir-Faire du CHU, la Société doit, à compter de la commercialisation d'ADV6209, verser au CHU une redevance correspondant à un pourcentage des ventes d'ADV6209 réalisées par la Société ou, en cas de sous-licence du Savoir-Faire du CHU à un tiers, des redevances versées par ce sous-licencié.

La Société détient de manière exclusive la propriété de toute amélioration apportée au Savoir-Faire du CHU ou au Produit, y compris pour d'autres indications que celles visées par la Licence, dès lors que

cette amélioration est réalisée sur la base de tout ou partie des technologies, méthodes, procédures ou savoir-faire de la Société.

La Société dispose par ailleurs de la faculté de concéder des sous-licences du Savoir-Faire du CHU à des tiers. A ce titre, dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG (« **Primex** ») d'actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait (voir la section 22.2 ci-dessous), Advicenne a accordé une sous-licence à Primex sur le Savoir-Faire du CHU pour l'indication « *sédation modérée par voie orale* » et ses applications, à l'exclusion de toute autre indication ou application. Par avenant en date du 16 février 2016, le CHU a pris acte de cette sous-licence et a autorisé la concession par les sous-licenciés de sous-licences de deuxième rang sur toute activité couverte par les sous-licences, étant précisé que la Société reste seule responsable des actes commis par les sous-licenciés de deuxième rang à l'égard du CHU.

La Licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration d'une durée de 7 ans à compter de la date d'obtention de la première AMM du Produit pour les indications visées ci-dessus/au 12 septembre 2028, aussi longtemps que le Savoir-Faire du CHU demeurera secret.

La Licence peut être résiliée par l'une ou l'autre des parties après un préavis écrit de six mois dans les cas suivants :

1. si une violation des dispositions de la Licence par une partie survient et que celle-ci est incapable d'y remédier dans les six mois de la notification adressée par l'autre partie ;
2. si la Société notifie le CHU qu'elle renonce à poursuivre ses activités en vertu de la Licence.

La Société est notamment tenue dans ce cas de s'abstenir de poursuivre quelque activité que ce soit relative au Savoir-Faire du CHU et au Produit. Le CHU s'engage, quant à lui, à se substituer à la Société au titre des sous-licences du Savoir-Faire du CHU qu'elle aurait consentie à des tiers (y compris la sous-licence accordée à Primex).

De plus, en cas de divulgation par le CHU des informations confidentielles relatives au Savoir-Faire du CHU, la Société sera en droit de résilier la Licence avec effet immédiat mais pourra continuer à utiliser le Savoir-Faire du CHU.

Enfin, à l'expiration de la Licence (mais non en cas de résiliation), la Société et ses sous-licenciés auront la faculté d'exploiter librement le Savoir-Faire du CHU.

La Licence est régie par le droit français et soumise aux juridictions françaises.

20.2 Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait

20.2.1 Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG

Aux termes d'un contrat de cession d'actifs conclu le 12 février 2016 entre la Société et Primex (le « **Contrat de Cession** »), cette dernière a acquis le 11 mars 2016 auprès de la Société les actifs suivants relatifs à ADV6209 (les « **Actifs** ») :

- les droits au niveau mondial, et notamment le savoir-faire de la Société, relatifs à ADV6209 ;
- le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché relatif à ADV6209 (voir le paragraphe « AMM » ci-dessous) et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés ;
- les marques suivantes dont la Société était titulaire (les « **Marques** ») :

- la marque française "Ozaline" , n° 13 4 002 732, déposée par la Société auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle le 29 avril 2013, en classes 5, 10 et 42 ;
 - la marque européenne "Ozaline", n° 013208517, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 17 décembre 2014, en classes 5, 10 et 42 ;
 - la marque européenne "Ozalin", n° 013544697, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 25 mars 2015, en classes 5, 10 et 42 ;
- les noms de domaine suivants dont la Société était titulaire (les « **Noms de Domaine** ») :
- le nom de domaine *ozaline.com* ;
 - le nom de domaine *ozalin.com* ;
 - le nom de domaine *ozaline.fr* ;
 - le nom de domaine *ozalin.fr*.

Savoir-Faire de la Société

Le savoir-faire au niveau mondial relatif au développement, à l'enregistrement, à la fabrication et/ou la commercialisation d'ADV6209 et dont seule la Société a la faculté de disposer (le « **Savoir-Faire de la Société** ») est transféré à Primex.

Savoir-Faire du CHU

Aux termes d'un contrat de sous-licence en date du 10 mars 2016, la Société a également consenti à Primex une sous-licence sur le Savoir-Faire du CHU relatif à ADV6209 (voir la section 22.2.2 ci-dessous).

Marques et Noms de Domaine

La cession des Marques et des Noms de Domaine ainsi que de tous les droits et privilèges qui y sont attachés (y compris le droit d'agir en contrefaçon pour des faits antérieurs à la cession et non prescrits) a été formalisée par un contrat conclu entre la Société et Primex le 10 mars 2016.

Les Marques et Noms de Domaine peuvent être exploités librement par Primex sans limitation particulière à l'indication ADV6209.

AMM

La Société est en charge de l'obtention d'une AMM pour ADV6209 en France, au Royaume-Uni, en Italie, en Finlande, en Norvège, au Danemark et aux Pays-Bas, étant précisé qu'elle devra transmettre à Primex le bénéfice des AMM d'ADV6209 ainsi obtenues. Primex est en charge d'obtenir les autorisations réglementaires dans les autres Etats.

Les frais afférents à l'obtention des différentes AMM seront à la charge de Primex (sauf en ce qui concerne la France, la Finlande et les Pays-Bas).

Contrepartie financière

En contrepartie de la cession des Actifs, de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU (voir la section 20.2.2 ci-dessous), Primex s'est engagée à verser à la Société une somme pouvant atteindre un montant total minimum d'environ 40 millions d'euros dans l'hypothèse de réalisation de l'ensemble des étapes décrites ci-dessous, dont :

- un premier paiement de 4 millions d'euros déjà versé par Primex,

- un paiement d'étape d'un montant de 3 millions d'euros versé par Primex à la suite de l'obtention le 12 septembre 2018 d'une première opinion positive pour l'obtention par la Société d'une AMM pour ADV6209,
- un paiement d'étape conditionné à l'atteinte d'objectifs de ventes, et
- des redevances échelonnées (*royalties*) égales à un pourcentage à deux chiffres des ventes d'ADV6209, sans que ces redevances ne puissent être inférieures à un minimum prédéfini, étant précisé que ces redevances sont exigibles jusqu'au 12 septembre 2025. Avant la deuxième année d'anniversaire de l'obtention de l'AMM, aucun versement des royalties est versé par Primex AG.

Option de poursuite du contrat

Le 11 septembre 2020, Primex a notifié à la Société sa décision motivée de poursuivre la commercialisation d'ADV6209 (la « **Seconde Phase de Commercialisation** »). Primex est de fait tenue de payer à la Société le paiement d'étape et les redevances décrites ci-dessus soit un minimum de 33 millions d'euros.

Annulation du Contrat de Cession

Par ailleurs, la Société peut résilier le Contrat de Cession en cas de défaut de paiement par Primex.

Dans tous les cas de résiliation, Primex serait tenue de rétrocéder les Actifs transférés à la Société ainsi que les éventuelles AMM d'ADV6209 dont elle bénéficierait. Pour autant, la Société ne serait pas tenue de rembourser les paiements reçus au titre du Contrat de Cession.

Droit de préemption au bénéfice de la Société

La Société bénéficie d'un droit de préemption dans le cas où Primex déciderait de transférer à un tiers tout ou partie des Actifs ou du Savoir-Faire de la Société.

Durée

Le Contrat de Cession expirera à la date du dernier paiement dû au titre du paiement d'étapes et des redevances échelonnées (tels que décrits ci-dessus).

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.2.2 Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016

Par acte en date du 10 mars 2016 (le « **Contrat de Sous-Licence** »), et dans le cadre de la cession des Actifs, la Société a transféré à Primex l'ensemble des droits relatifs au Savoir-Faire de la Société et lui a concédé une sous-licence exclusive sur le Savoir-faire du CHU, dans le Domaine, pour le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.

Dans le cadre du Contrat de Sous-Licence, Primex est autorisée à concéder à des tiers une licence de deuxième rang sur le Savoir-Faire du CHU.

La Société conserve le droit d'utiliser le Savoir-Faire de la Société ainsi que le Savoir-Faire du CHU dans le Domaine, mais uniquement à des fins de recherche et afin de lui permettre d'honorer ses obligations dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation éventuelles.

En contrepartie de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU, Primex est tenue de verser un paiement d'étape ainsi que des redevances échelonnées (voir la section 22.2.1 ci-dessus).

Le Contrat de Sous-Licence peut prendre fin, de façon anticipée, dans les cas suivants :

- de manière automatique s'il est mis fin au Contrat de Cession, étant précisé qu'aux termes de la Licence (voir la section 22.1 ci-dessus), le CHU s'est engagé à se substituer à la Société au titre du Contrat de Sous-Licence ;
- de manière automatique si Primex notifie à la Société sa décision de ne pas entrer en Seconde Phase de Commercialisation ;
- à l'initiative de la Société, en cas de défaut de paiement par Primex ;
- à la demande de l'une ou l'autre partie, en cas de violation des termes du Contrat de Sous Licence, moyennant le respect d'un préavis de six mois.

En cas de résiliation du Contrat de Sous-Licence, les éventuelles sous-licences de deuxième rang prennent fin (sauf accord contraire entre la Société et le CHU), la Société récupère le Savoir-Faire du CHU et Primex interrompt tout usage du Savoir-Faire de la Société.

Le transfert du Contrat de Sous-Licence ou du Savoir-Faire de la Société par Primex n'est possible qu'en lien avec la cession de tout ou partie des Actifs.

Le Contrat de Sous-Licence est conclu :

- pour une durée de dix ans à compter de la délivrance de la première AMM s'agissant de la sous-licence sur le Savoir-faire du CHU , soit jusqu'au 12 septembre 2025
- pour une durée allant jusqu'au paiement de l'intégralité du paiement d'étape et des redevances échelonnées s'agissant du Savoir-Faire de la Société, soit au plus tard jusqu'au 12 septembre 2025.

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.3 Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service

Les relations commerciales entre la Société et Elaiapharm sont régies pour partie par un contrat d'approvisionnement d'ADV7103, par les conditions générales de vente d'Elaiapharm et pour le reste, par un ensemble de contrats, en ce compris le contrat d'approvisionnement de matière première conclu entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg en date du 6 juillet 2016.

20.3.1 Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services

Elaiapharm fournit à la Société un certain nombre de services dans le cadre de la production d'ADV7103, dont le développement pharmaceutique du candidat-médicament, la fabrication de lots cliniques, consulting technique pour le packaging, le développement et les validations analytiques et les études de stabilité d'ADV7103 (les « **Services** »).

Aux termes des conditions générales de vente d'Elaiapharm les « **CGV** », cette dernière est responsable de l'approvisionnement en matières premières, substances actives pharmaceutiques, excipients,

emballages, matériels, documentations et autres éléments nécessaires à la réalisation et à la fourniture des Services.

La Société, quant à elle, garantit que les Services ne constituent pas une violation des droits de propriété intellectuelle d'une quelconque tierce partie et qu'elle sera l'unique responsable si le droit d'utilisation, d'exécution ou de commercialisation des Services par la Société est contesté par une tierce partie.

Aux termes des CGV, toutes informations ou données concernant notamment les formulations, procédés, procédures, communiquées par la Société, dont les formulations d'ADV7103, restent sa propriété exclusive. Néanmoins, Elaiapharm est le propriétaire inconditionnel du savoir-faire et de la documentation produite pendant le processus de fabrication des Services et est en droit de le protéger contre les violations de tierces parties et de l'utiliser à toutes les fins qu'il juge utiles.

20.3.2 Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm

La Société a signé le 26 août 2019 un contrat d'approvisionnement avec la société pharmaceutique Elaiapharm pour la fabrication de son produit principal, ADV7103, en vue de sa commercialisation mondiale dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA).

En vertu de cet accord, Elaiapharm assure de manière non-exclusive la fabrication des lots commerciaux d'ADV7103 dans l'indication dRTA, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMP** »).

Le contrat est conclu pour une période de 10 ans à compter de la production du premier lot commercial, renouvelable tacitement par périodes successives de 2 ans/pour deux périodes supplémentaires de 2 ans chacune.

Elaiapharm s'engage à détenir et maintenir pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication, et notamment le certificat GMP, et ce pour l'ensemble des pays mentionnés dans le contrat, dont l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique. Elaiapharm s'engage également à procéder aux investissements nécessaires pour produire la quantité de produits demandés par la Société sur la base de prévisions de vente convenues entre les parties

La Société s'engage, quant à elle, à acheter une quantité d'ADV7103 pré définie. Ainsi, en cas de transfert de la fabrication d'AD7103 vers une autre société de production, la Société est tenue de payer une indemnisation raisonnable pour chaque boîte vendue non produite par Elaiapharm.

Chacune des parties reste propriétaire de sa propriété intellectuelle et/ou de son savoir-faire utilisé dans le cadre de la production d'ADV7103 mais accorde à l'autre partie une licence mondiale gratuite sur cette propriété et ce savoir-faire, tout en respectant la clause de non-compétitivité, lié au domaine d'activité de la Société.

20.3.3 Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg

La fabrication d'ADV7103 nécessite l'utilisation de Tripotassium Citrate (le « **Principe Actif** »). Elaiapharm a souhaité s'approvisionner de manière non exclusive en Principe Actif auprès de la société Jungbunzlauer Ladenburg (le « **Fournisseur** »). Dans ce contexte, le Fournisseur, Elaiapharm et la Société ont conclu un contrat d'approvisionnement.

Aux termes du contrat d'approvisionnement, le Fournisseur s'engage à fabriquer et livrer à Elaiapharm les quantités de Principe Actif prévues au contrat.

Le Fournisseur garantit qu'il détient et maintiendra pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication des Principes Actifs

pharmaceutiques, et notamment le certificat de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « GMP »).

Les prix et le calendrier des paiements sont définis d'un commun accord par les parties et sont actualisés à chaque fois que cela est nécessaire.

Le contrat d'approvisionnement est conclu pour une durée de cinq ans à compter de sa date d'entrée en vigueur et sera prorogé automatiquement par périodes de douze mois sauf résolution par l'une des parties moyennant un préavis écrit de 6 mois.

Chacune des parties peut mettre fin au contrat par écrit dans les situations suivantes :

- en cas de violation des termes du contrat après mise en demeure d'y remédier restée sans réponse pendant vingt-huit jours ;
- si l'autre partie fait l'objet d'une procédure de liquidation judiciaire ou d'une procédure similaire ;
- en cas d'impossibilité pour une partie de remplir ses obligations pendant trois mois ou plus en raison d'un cas de force majeure.

Le contrat d'approvisionnement est régi par le droit allemand et soumis aux juridictions allemandes.

20.4 Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (la « **BEI** ») un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros (le « **Prêt** »), afin de financer le développement d'un portefeuille de traitements pédiatriques de maladies rénales et neurologiques orphelines et, plus particulièrement, du candidat-médicament ADV7103 dans les indications de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA) et de la cystinurie (l'« **Investissement** »).

20.4.1 Caractéristiques financières du Prêt

Le Prêt est divisé en trois tranches, chacune d'une maturité de cinq ans à compter de sa date de tirage :

- une première tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros tirée par la Société en juin 2020 ;
- une deuxième tranche d'un montant de 5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées à l'activité et au financement de l'entreprise ; et
- une troisième tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées au produit ADV7103 et à son chiffre d'affaires.

Les première et deuxième tranche sont remboursables en une seule fois à maturité, soit au cinquième anniversaire de leur tirage, et la troisième tranche est remboursable annuellement jusqu'au cinquième anniversaire de son tirage.

Le Prêt porte intérêt (hors redevances dues au titre du *Royalties Agreement* – voir ci-dessous), pour les deux premières tranches à taux d'intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), dont une partie est payable annuellement et l'autre capitalisée et payable à terme, et, pour la troisième tranche, à taux d'intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), payable annuellement.

20.4.2 Engagements pris au titre du Prêt

Le Prêt n'est pas assorti de sûretés. Toutefois, toute filiale de la Société dont les actifs, les revenus bruts ou l'EBITDA viendraient à représenter au moins 5% des actifs, des revenus bruts ou de l'EBITDA consolidé de la Société, devra consentir à la BEI une garantie pour les obligations de la Société.

La Société a consenti à la BEI un droit d'information et d'audit et a effectué un certain nombre de déclarations au bénéfice de BEI dont le non-respect ouvrirait à cette dernière la faculté d'exiger le remboursement anticipé du Prêt (voir la section 20.4.3 ci-dessous).

La Société a par ailleurs pris un certain nombre d'engagements auprès de la BEI, pour elle-même et ses filiales éventuelles. Ainsi, sous réserve de certains seuils et exceptions et sauf accord préalable de la BEI, la Société ne pourra notamment pas céder les actifs du Groupe en dehors du cours normal des affaires, céder les participations du Groupe, modifier de manière significative l'activité du Groupe, procéder à une fusion, scission ou restructuration d'une des sociétés du groupe, réaliser des acquisitions ou opérations de croissance externe, accroître l'endettement du Groupe, octroyer de nouvelles sûretés sur les actifs du Groupe ou procéder au versement de dividendes. La Société a également pris des engagements tels que le maintien en vigueur de ses assurances ou de ses droits de propriété intellectuelle et industrielle nécessaires à l'Investissement.

20.4.3 Remboursement anticipé du Prêt

En cas de remboursement anticipé de tout ou partie du Prêt tant à l'initiative de la Société que de la BEI, des frais d'annulation dégressifs calculés en pourcentage du montant remboursé seront dus ainsi que, si la BEI le requiert, des Redevances Anticipées (telles que définies ci-dessous, voir la section 20.4.4 ci-dessous).

La BEI pourra déclarer sans préavis l'exigibilité anticipée du Prêt en cas de survenance de certains cas de défaut énumérés au contrat, dont (i) un défaut de paiement au titre du Prêt, (ii) une inexactitude ou une omission significative concernant l'une des déclarations ou le non-respect de l'un des engagements visés dans la section 20.4.2 ci-dessus, (iii) la survenance d'un défaut au titre d'un autre endettement financier significatif accordé à la Société et qui entraînerait l'exigibilité de cet endettement, (iv) la survenance d'une procédure collective visant la Société ou l'une des filiales de la Société garantissant le Prêt ou (v) la survenance d'un changement défavorable significatif.

La BEI pourra également, si elle l'estime nécessaire après discussion avec la Société et moyennant un préavis, déclarer l'exigibilité anticipée du Prêt notamment (i) dans l'hypothèse où toute personne agissant seule ou de concert acquerrait plus de 50% des actions ou des droits de vote de la Société (un « changement de contrôle »), (ii) dans l'hypothèse où Luc-André Garnier ou Caroline Roussel-Maupetit cesserait d'être dirigeant de la Société et que cette personne ne serait pas remplacée dans les 6 mois de son départ conformément à un plan de succession arrêté par la Société ou (iii) en cas de remboursement volontaire par la Société ou l'une de ses filiales éventuelles d'un autre endettement financier significatif (dans ce dernier cas, le Prêt sera remboursé proportionnellement au montant de l'endettement remboursé volontairement).

20.4.4 Rémunération complémentaire

Dans le cadre de ce financement, la Société a signé, également le 2 juillet 2019, avec la BEI un accord de royalties (*Royalty Agreement*) aux termes duquel, la Société s'est engagée à verser à la BEI une rémunération complémentaire annuelle calculée sur le chiffre d'affaires de la Société, à compter du 31 janvier 2021 ou, en cas de première vente significative d'ADV7103 dans l'indication de la dRTA ou de la cystinurie réalisée avant le 31 janvier 2021, à compter de cette vente et ce pour une période de 9 ans.

Les redevances pourront être exigibles par avance, si la BEI le requiert, en cas de (i) remboursement anticipé du Prêt, (ii) changement de contrôle postérieur au remboursement du Prêt ayant une incidence défavorable significative sur la situation financière ou la gouvernance de la Société, ou (iii) non-respect d'une déclaration essentielle ou survenance d'un cas de défaut au titre du contrat de Prêt. Dans ces hypothèses, le montant des redevances dues par la Société sera égal à un pourcentage du montant tiré du Prêt diminué de toute redevance déjà payée, sans que ce montant ne puisse dépasser 30 millions d'euros (les « **Redevances Anticipées** »).

20.5 Prêt Garanti par l'Etat entre BPI France et la Société et BNP Paribas et la Société

En octobre 2020, la Société a conclu avec BPI France et BNP Paribas deux contrats de Prêt Garanti par l'Etat (« PGE ») pour un montant total de 4,3 millions d'euros et une maturité de 5 ans. Ils ont été accordés aux taux respectifs de 0,25% et 1,75%; ils étaient initialement remboursables en octobre 2021. Au 31 décembre 2020, ces PGE étaient comptabilisés en dettes financières courantes conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions étaient toutefois susceptibles d'évoluer et ils ont été prorogés à l'été 2021, décalant le début de leur remboursement en octobre 2021 avec une dernière échéance fin 2026 et portant leur taux à 0,75% pour celui conclu avec BNP Paribas et 2,25% pour celui conclu avec BPI France.

Tout remboursement anticipé du PGE avec BPI France, volontaire ou non, et notamment dans les cas d'exigibilité prévus au présent contrat, fera l'objet d'une indemnité forfaitaire dont le montant sera égal à 5 % du capital remboursé par anticipation, si le remboursement anticipé intervient pendant la période de différé d'amortissement du capital et ramené à 3 % au-delà de cette période. L'acceptation par BPI France du remboursement anticipé sera subordonnée au versement effectif de l'indemnité exigible.

21. DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du Document d'Enregistrement Universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant, être consultés sur le site Internet de la Société (www.advicenne.com) :

- la dernière version à jour des statuts de la Société ; et
- tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société dont une partie est incluse dans le Document d'Enregistrement Universel

22. GLOSSAIRE

Acidose tubulaire rénale distale (ATRd)	L'acidose tubulaire rénale distale est une maladie rare, soit d'origine génétique (mutation génétique), soit acquise (conséquence de maladies auto-immunes comme le lupus systémique érythémateux, syndrome de Sjögren...). On observe une incapacité du rein à excréter les ions acides induisant une modification de composition des urines : pH élevé. L'acidose tubulaire rénale distale se traduit par une fuite de calcium (Ca) et potassium (K) par les urines. La fuite de potassium peut entraîner des conséquences musculaires et cardiaques graves.
ADV7103	Consiste en une combinaison fixe de de 2 sels alcalins : citrate de potassium et bicarbonate de potassium. Ce médicament vise notamment à traiter les patients atteints de maladie du rein comme l'acidose tubulaire rénale distale et la cystinurie.
AMM	L'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
ANSM	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
ATU	<p>Autorisation Temporaire d'Utilisation. En France l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Ils sont délivrés par l'ANSM dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares • il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, • leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
BPF	BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou <i>Good Manufacturing Practice</i>) : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
CHMP	Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) est un comité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le CHMP évalue les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédures centralisées d'autorisation communautaire de mise sur le marché. Conformément au règlement no 726/2004/CE de la Commission Européenne, il rend des avis scientifiques sur toutes les questions relatives aux médicaments à usage humain.
Cystinurie	La cystinurie est une anomalie du transport des acides aminés dans le tubule rénal caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine.
EMA	l' <i>European Medicine Agency</i> (ou Agence Européenne du Médicament) est un organisme de l'Union Européenne basé à Amsterdam qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.

FDA	La <i>Food and Drug Administration</i> est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
IND	L' <i>Investigational New Drug Application</i> est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis
KOL	Un <i>Key Opinion Leader</i> est un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
Maladie Orpheline	Les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace ; les traitements proposés pour ces pathologies se limitent à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rare).
ODD	L' <i>Orphan Drug Designation</i> est une législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
Palatabilité	La palatabilité est la caractéristique de la texture des aliments agréables au palais.
Phase I	Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
Phase II	Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.
Phase II/III	Etude combinant une Phase II et une Phase III, évaluant à la fois l'efficacité et le rapport global bénéfices-risques.
Phase III	Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

23. ANNEXES

23.1 Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020



Bilan Actif

Etat exprimé en euros		31/12/2020			31/12/2019
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net
Capital souscrit non appelé (1)					
ACTIF IMMOBILISE	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	65 706	27 865	37 841	4 080
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	777 058	577 816	199 242	226 229
	Autres immobilisations corporelles	298 426	148 094	150 331	167 038
	Immobilisations en cours	34 082		34 082	
Avances et acomptes	1 330 000		1 330 000	570 000	
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)					
Participations évaluées selon mise en équival.					
Autres participations	1		1		
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	528 288		528 288	509 938	
TOTAL (II)	3 033 561	753 775	2 279 786	1 477 286	
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN-COURS				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis	246 379	10 338	236 041	131 634
	Marchandises	503 690	4 337	499 352	364 460
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés	834 723	16 660	818 063	553 230
	Autres créances	2 728 129		2 728 129	1 262 831
Capital souscrit appelé, non versé					
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				2 225 000	
DISPONIBILITES	16 225 647		16 225 647	14 403 844	
COMPTES DE REGULISATION	Charges constatées d'avance	209 654		209 654	2 501 577
	TOTAL (III)	20 748 222	31 335	20 716 887	21 442 576
COMPTES DE REGULISATION	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecart de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)	23 781 783	785 110	22 996 673	22 919 862	
(1) dont droit au bail					
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an				528 288	390 516
(3) dont créances à plus d'un an					

Bilan Passif

Etat exprimé en euros		31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	1 723 829	1 682 729
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	15 840 762	52 992 087
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau		(24 057 436)
	Résultat de l'exercice	(14 027 635)	(13 714 499)
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
	Total des capitaux propres	3 558 556	16 924 481
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
	Total des autres fonds propres		
Provisions	Provisions pour risques	1 365 093	712 047
	Provisions pour charges	118 457	211 970
	Total des provisions	1 483 550	924 017
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	12 230 960	172 452
	Emprunts et dettes financières divers	276 250	276 250
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 530 013	3 907 296
	Dettes fiscales et sociales	915 267	709 536
	DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes	2 077	5 830	
Produits constatés d'avance (1)			
	Total des dettes	17 954 567	5 071 364
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	22 996 673	22 919 862
	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(14 027 635,32)	(13 714 498,58)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	10 178 317	5 027 802
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP		

Compte de Résultat

		31/12/2020		31/12/2019		
		12 mois	%C.A.	12 mois	%C.A.	
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	1 921 134	69,89	1 534 889	76,78	
	Production vendue (Biens)	824 859	30,01	461 860	23,10	
	Production vendue (Services et Travaux)	2 927	0,11	2 417	0,12	
	Montant net du chiffre d'affaires	2 748 921	100,00	1 999 165	100,00	
	Production stockée	135 921	4,94	51 405	2,57	
	Production immobilisée					
	Subventions d'exploitation			61 292	3,07	
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	1 699 136	61,81	76 307	3,82	
Autres produits	188 115	6,84	23 180	1,16		
	Total des produits d'exploitation	4 772 092	173,60	2 211 348	110,61	
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	804 426	29,26	602 074	30,12	
	Variation de stock	(126 860)	-4,61	(75 939)	-3,80	
	Achats de matières et autres approvisionnements	326 657	11,88			
	Variation de stock	15 173	0,55	79 531	3,98	
	Autres achats et charges externes	13 549 472	492,90	12 294 961	615,00	
	Impôts, taxes et versements assimilés	158 962	5,78	84 488	4,23	
	Salaires et traitements	3 090 938	112,44	2 287 271	114,41	
	Charges sociales du personnel	1 039 803	37,83	926 959	46,37	
	Cotisations personnelles de l'exploitant					
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	802 330	29,19	540 962	27,06	
	Autres charges	95 595	3,48	98 002	4,90	
		Total des charges d'exploitation	19 756 496	718,70	16 838 309	842,27
	RESULTAT D'EXPLOITATION	(14 984 404)	-545,10	(14 626 961)	-731,65	
PRODUITS FINANCIERS	Bénéfice attribué ou perte transférée					
	Perte supportée ou bénéfice transféré					
	De participations (3)					
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)					
	Autres intérêts et produits assimilés (3)	12 182	0,44	52 362	2,62	
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges	20 579	0,75	55 628	2,78	
	Différences positives de change	48 117	1,75	76 599	3,83	
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	35 062	1,28			
		Total des produits financiers	115 940	4,22	184 589	9,23
	CHARGES FINANCIERES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	8 312	0,30	20 579	1,03
Intérêts et charges assimilées (4)		324 453	11,80	6 183	0,31	
Différences négatives de change		146 917	5,34	51 064	2,55	
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		37 266	1,36	49 594	2,48	
	Total des charges financières	516 948	18,81	127 419	6,37	
	RESULTAT FINANCIER	(401 008)	-14,59	57 170	2,86	
	RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(15 385 412)	-559,69	(14 569 791)	-728,79	
	Total des produits exceptionnels	111		9 349	0,47	
	Total des charges exceptionnelles	2 704	0,10	4 736	0,24	
	RESULTAT EXCEPTIONNEL	(2 594)	-0,09	4 613	0,23	
	PARTICIPATION DES SALAIRES					
	IMPOTS SUR LES BENEFICES	(1 360 370)	-49,49	(850 679)	-42,55	
	TOTAL DES PRODUITS	4 888 143	177,82	2 405 287	120,31	
	TOTAL DES CHARGES	18 915 778	688,12	16 119 785	806,33	
	RESULTAT DE L'EXERCICE	(14 027 635)	-510,30	(13 714 499)	-686,01	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Désignation de la société : SA ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2020, dont le total est de 22 996 673 euros. et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -14 027 635 euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2020.

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est 22 rue de la Paix – 75002 PARIS.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

1- Règles générales

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du règlement ANC 2014-03 et ainsi qu'aux avis et recommandations ultérieurs de l'ANC.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en euros.

2- Description de l'activité de l'entreprise

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies chroniques rares du rein, l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et la Cystinurie.

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché.

En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRd, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé – parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges.

En Europe, la Société a décidé de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes néphrologues et neurologues.

Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels elle a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, qu'elle n'utilise qu'en France, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

Faits marquants de l'exercice

Eléments scientifiques

Le 10 mars 2020, Advicenne a été autorisée à mettre à disposition l'ADV7103 dans le cadre d'une

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, délivrée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cette autorisation permet l'utilisation, à titre exceptionnel, de l'ADV7103, 8 mEq et 24 mEq, granulés enrobés en sachet pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD) en France. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en néphrologie.

Le 10 décembre 2020, Advicenne a obtenu une opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnaya®) pour le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRD).

Eléments juridiques

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure. Celle-ci a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer les activités de la société sur ce marché porteur.

La gouvernance a été remaniée et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de directeur général et de président du Conseil d'Administration, le Dr André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général par intérim le 12 mars 2020, en remplacement du Dr Luc-André Granier. Mme Hege Hellstrom a été nommée administrateur indépendante lors de l'AGM du 26 mai 2020.

Eléments financiers

Dans le cadre de son accord de financement de 20 M€ conclu avec la Banque Européenne d'Investissement, Advicenne a renforcé sa structure financière avec le tirage d'une première tranche de 7,5 M€ ; cette tranche prévoit un remboursement in fine (dans 5 ans).

La société a également obtenu 4,3 M€ de financement complémentaire dans le cadre de deux Prêts Garantis par l'Etat dont la maturité peut aller jusqu'à 6 ans.

Se reporter paragraphe « continuité d'exploitation » de la note « 3 – règles et méthodes comptables » pour plus d'information sur la situation financière du Groupe.

Situation au regard de la crise sanitaire COVID19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la république française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Notre société a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas la société de poursuivre ses activités.

Evénements postérieurs à la clôture

Le 15 février 2021, la société a annoncé l'arrivée de Peter Meeus en tant que directeur général, mettant un terme au mandat ad interim du Dr André Ulmann à ce poste.

Par ailleurs, le 19 mars 2021, la société a renoncé au statut ODD pour l'indication dRTA afin d'accélérer la mise sur le marché de son candidat médicament Sibnaya.

3 - Règles et méthodes comptables

Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs acquis à titre onéreux, à leur coût de production pour les actifs produits par l'entreprise, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange.

Le coût d'une immobilisation est constitué de son prix d'achat, y compris les droits de douane et taxes non récupérables, après déduction des remises, rabais commerciaux et escomptes de règlement de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue. Les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes liés à l'acquisition, ne sont pas rattachés à ce coût d'acquisition. Tous les coûts qui ne font pas partie du prix d'acquisition de l'immobilisation et qui ne peuvent pas être rattachés directement aux coûts rendus nécessaires pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner conformément à l'utilisation prévue, sont comptabilisés en charges.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Frais de recherche et développement (R&D)

La société investit dans les activités de recherche et de développement notamment dans le domaine de la neurologie et de la néphrologie. Les dépenses consacrées à la recherche et au développement en 2020 s'élève à 8.0 M€ versus 8.4 M€ sur l'exercice 2019.

Les dépenses de développement sont inscrites au bilan si et seulement si toutes les conditions définies ci-après sont remplies :

- Le produit ou processus est clairement défini et les coûts qui y sont liés sont mesurés de façon fiable et identifiés séparément,
- La faisabilité technique du produit est démontrée,
- Le produit ou processus a de sérieuses chances d'être commercialisé ou utilisé en interne,
- Les actifs seront générateurs d'avantages économiques futurs,
- Les ressources techniques et financières adéquates et les autres ressources nécessaires à l'achèvement du projet sont disponibles.

Les dépenses de développement comprennent les coûts directs engagés sur les projets et principalement les salaires des chercheurs, ingénieurs et techniciens et le coût des matières premières et autres services consommés des biens utilisés pour les activités de développement.

Les travaux de recherche et développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenu, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

Les frais de recherche et de développement donnent droit à un crédit impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées.

Le CIR généré au titre des dépenses de l'année 2020 s'élève à 1 341 390 €.

Amortissements

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :

- * Concessions, logiciels et brevets : 1 à 3 ans
- * Installations techniques : 5 à 10 ans
- * Matériel et outillage industriels : 2 à 5 ans
- * Installations générales, agencements et aménagements divers : 5 à 10 ans
- * Matériel de bureau : 3 à 5 ans
- * Matériel informatique : 3 à 5 ans
- * Mobilier : 3 à 10 ans

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Stocks

Les coûts d'acquisition des stocks comprennent le prix d'achat, les droits de douane et autres taxes, à l'exclusion des taxes ultérieurement récupérables par l'entité auprès des administrations fiscales, ainsi que les frais de transport, de manutention et autres coûts directement attribuables au coût de revient des matières premières, des marchandises, des encours de production et des produits finis. Les rabais commerciaux, remises, escomptes de règlement et autres éléments similaires sont déduits pour déterminer les coûts d'acquisition.

Les stocks sont évalués suivant la méthode du premier entré premier sorti. Pour des raisons pratiques et sauf écart significatif, le dernier prix d'achat connu a été retenu.

Les produits et marchandises périmés sont soit sorti des stocks soit déprécié.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Provisions

Toute obligation actuelle résultant d'un événement passé de l'entreprise à l'égard d'un tiers, susceptible d'être estimée avec une fiabilité suffisante, et couvrant des risques identifiés, fait l'objet d'une comptabilisation au titre de provision.

Les provisions pour risque et charges sont constituées de la provision d'indemnités des départs à la retraite et de la provision pour les versements ou remises aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale.

Frais d'émission des emprunts

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

Produits et charges exceptionnels

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risques de liquidité

Continuité d'exploitation

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme.
L'échéancier des passifs financiers est ventilé dans le tableau créances et dettes.

La Société a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mis en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà du troisième trimestre 2021 notamment , par le biais :

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires de la Société,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels la Société pourrait être tenue de prendre des engagements restrictifs notamment financiers ou en matière d'exploitation,
- d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence,
- ou d'une combinaison de ces approches.

Si ces mesures ne devaient pas se réaliser la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

Risque de crédit

Le risque de crédit provient essentiellement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie et des créances clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont détenus par des banques et des institutions financières notées de A à A-1 (agence de notation Standard & Poor's).

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risque de change

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard du caractère peu significatif des transactions effectuées en devises.

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques. Si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions en matière de couverture de fluctuation des taux de change efficaces à l'avenir, ses résultats pourraient en être altérés.

Ventilation du chiffre d'affaires

Les ventes de marchandises concernent deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Liko zam et Levidcen. Le Liko zam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation). Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par la société, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. Depuis 2019 et sur l'exercice 2020, les ventes d'ADV7103 sont en hausse significative.

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
	Montant	Pourcentage	Montant	Pourcentage
Ventes de marchandises Union Européenne	2681	98%	1997	100%
Ventes de marchandises reste du monde	67	2%	-	-
Chiffre d'affaires marchandises	2748	100%	1997	100%

Autres produits d'exploitation

Les revenus des partenariats ont été générés par le contrat PRIMEX pour 81 K€ en 2020. Des gains de change ont également été constatés à hauteur de 107 K€ en 2020 contre 23 K€ en 2019.

Retraite – avantage dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 118K€ en 2020, contre 211K€ en 2019.

Les provisions pour indemnités de départ à la retraite sont évaluées sur la base des principales données actuarielles suivantes :

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0.51%	0.60%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du Conseil d'Administration.

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure.

Immobilisations

Etat exprimé en euros		Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2020
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt.p à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	21 443		44 263			65 706
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	21 443		44 263			65 706
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencet aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels	703 787		73 271			777 058
	Instal., agencement, aménagement divers	58 569		2 171			60 740
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, mobilier	208 795		38 547		9 656	237 686
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours			34 082			34 082
Avances et acomptes	570 000		760 000			1 330 000	
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	1 541 151		908 071		9 656	2 439 566	
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations			1			1
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	530 517				2 229	528 288
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	530 517		1		2 229	528 289
TOTAL		2 093 111		952 334		11 884	3 033 561

Le poste " avances et acomptes" concerne une machine destinée à produire et ensacher l'ADV7103 en vue de sa commercialisation

Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2020
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	17 363	10 502		27 865
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	17 363	10 502		27 865
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	477 558	100 258		577 816
	Autres Instal., agencement, aménagement divers	12 882	8 844		21 726
	Matériel de transport Matériel de bureau, mobilier Emballages récupérables et divers	87 444	45 876	6 952	126 368
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	577 884	154 978	6 952	725 910
TOTAL		595 247	165 480	6 952	753 775

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Dotations			Reprises			
	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agencet aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

Annexe libre

Etat exprimé en euros

Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2020:

Types de titres	BSPCE 2013/1 part2	BSPCE 2017 pool 1	BSPCE 2017 pool 2	PMI BSPCE
Date attribution	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2018
Prix d'exercice par action	3.22€	7.54€	7.54€	11.74€
Durée de validité	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028
Nombres de bons attribués au 31/12/19	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons attribués au 31/12/20	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/20	4 350	62 000	16 000	40 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/20	21 750	310 000	80 000	40 000

Types de titres	CS BSPCE 2019	DHS BSPCE 2019	BSPCE 2020
Date attribution	13/06/2019	23/12/2019	16/07/2020
Prix d'exercice par action	10.52€	9.32€	7.24€
Durée de validité	13/06/2029	23/12/2029	31/08/2030
Nombres de bons attribués au 31/12/19	15 000	90 000	0
Nombres de bons attribués au 31/12/20	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons en vigueur au 31/12/20	15 000	90 000	67 500
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/20	3 750	30 000	0

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros	Capitaux propres clôture 31/12/2019	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2020
Capital social	1 682 729			41 100	1 723 829
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	52 992 087			(37 151 324)	15 840 762
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(24 057 436)	(13 714 499)		37 771 934	
Résultat de l'exercice	(13 714 499)	13 714 499		(14 027 635)	(14 027 635)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	16 924 481			(13 365 925)	3 558 556

Date de l'assemblée générale

Dividendes attribués

¹ dont dividende provenant du résultat n-1

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1 16 924 481

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 16 924 481

² Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice

Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (13 365 925)

L'augmentation de capital provient de l'exercice des BSPCE et des BSA.

Provisions

Etat exprimé en euros		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
PROVISIONS REGLEMEENTES	Reconstruction gisements miniers et pétroliers				
	Provisions pour investissement				
	Provisions pour hausse des prix				
	Provisions pour amortissements dérogatoires				
	Provisions fiscales pour prêts d'installation				
	Provisions autres				
	PROVISIONS REGLEMEENTES				
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	Pour litiges				
	Pour garanties données aux clients				
	Pour pertes sur marchés à terme				
	Pour amendes et pénalités				
	Pour pertes de change				
	Pour pensions et obligations similaires	211 970	500	94 013	118 457
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres	712 047	653 046		1 365 093	
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	924 017	653 546	94 013	1 483 550
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations $\left\{ \begin{array}{l} \text{incorporelles} \\ \text{corporelles} \\ \text{des titres mis en équivalence} \\ \text{titres de participation} \\ \text{autres immo. financières} \end{array} \right.$	20 579		20 579	
	Sur stocks et en-cours	12 369	2 306		14 675
	Sur comptes clients	27 350	(10 690)		16 660
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	60 297	(8 384)	20 579	31 335
TOTAL GENERAL.		984 314	645 162	114 591	1 514 885
Dont dotations et reprises $\left\{ \begin{array}{l} \text{- d'exploitation} \\ \text{- financières} \\ \text{- exceptionnelles} \end{array} \right.$		636 850 8 312	94 013 20 579		
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice calculée selon les règles prévues à l'article 39-1.5e du C.G.I.					
Le poste "Autres" des provisions pour risques et charges comprend 1365 KEUR de provisions relatives à des produits vendus sous le statut post-ATU et dont le prix n'est pas encore fixé par les autorités françaises.					

Créances et Dettes

Etat exprimé en euros		31/12/2020	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	528 288	408 865	119 423
	Clients douteux ou litigieux	16 660	16 660	
	Autres créances clients	818 063	818 063	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	500	500	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	1 341 390	1 341 390	
	Taxes sur la valeur ajoutée	552 432	552 432	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	6 648	6 648	
	Groupe et associés (2)	815 745	815 745	
	Débiteurs divers	11 414	11 414	
Charges constatées d'avances	209 654	209 654		
TOTAL DES CREANCES	4 300 794	4 181 371	119 423	
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2020	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles (1)				
	Autres emprunts obligataires (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1an à l'origine (1)	12 230 960	4 454 710	7 776 250	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	276 250	276 250		
	Fournisseurs et comptes rattachés	4 530 013	4 530 013		
	Personnel et comptes rattachés	511 570	511 570		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	331 922	331 922		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	61	61		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	71 714	71 714		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes	2 077	2 077		
Dettes représentative de titres empruntés					
Produits constatés d'avance					
TOTAL DES DETTES	17 954 567	10 178 317	7 776 250		
(1) Emprunte souscrit en cours d'exercice		11 800 000			
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice		62 570			
(2) Emprunts dettes associés (personnes physiques)					

Les deux Prêts Garantis par l'Etat ont été accordés en octobre 2020 par BPI France et BNP Paribas, aux taux respectifs de 1,75% et 0,25% ; ils sont remboursables en octobre 2021. Au 31/12/2020, ces PGE sont comptabilisés en « Emprunts dettes auprès des établissements de crédit » conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions sont toutefois susceptibles d'évoluer.

Filiales et participations

Etat exprimé en euros	31/12/2020	Capitaux propres	Quote-part détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A. Renseignements détaillés				
1. Filiales (Plus de 50 %)				
Advicenne INC		71 979	100,00	71 978
2. Participations (10 à 50 %)				
B. Renseignements globaux				
1. Filiales non reprises en A.				
a) françaises				
b) étrangères				
2. Participations non reprises en A.				
a) françaises				
b) étrangères				

Produits à recevoir (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients	54 219		54 219	
Autres créances	2 507	5 643	(3 136)	-55,57
TOTAL	56 726	5 643	51 083	905,30



Produits à recevoir (détail)
au 31/12/2020

Libellé	Montant
Factures à établir	54 219
Produit à recevoir etat	2 507
Totalisation	56 726

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	321 396	317	321 078	<i>NS</i>
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 397 896	1 742 625	(344 729)	<i>-19,78</i>
Dettes fiscales et sociales	700 265	515 954	184 311	<i>35,72</i>
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	2 419 557	2 258 897	160 660	<i>7,11</i>



Charges à payer (détail) au 31/12/2020

Libellé	Montant
Intérêts courus prêts	321 396
Fournisseurs factures non parvenues	1 397 896
Provision congés payés	186 250
Provision bonus et indemnités	325 320
Charges sociale sur CP	79 123
Autres charges à payer	3 443
Provision sociale sur bonus	104 571
Charges sociales produit à recevoir	104
Etat autres charges a payer	1 455
Totalisation	2 419 557

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	209 654	2 501 577	(2 291 924)	-91,62
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	209 654	2 501 577	(2 291 924)	-91,62



Effectif moyen

	31/12/2020	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures	31	
	Professions intermédiaires		
	Employés	1	
	Ouvriers		
	TOTAL	32	

--

Engagements financiers

Etat exprimé en euros	31/12/2020	Engagements financiers donnés	Engagements financiers reçus
Effets escomptés non échus			
Avals, cautions et garanties			
Engagements de crédit-bail			
Engagements en pensions, retraite et assimilés			
Autres engagements Nantissement fonds de commerce		109 563	
		109 563	
Total des engagements financiers (1)		109 563	
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées			

Accroissements et allègements de la dette future d'impôts

Etat exprimé en euros

31/12/2020

ACCROISSEMENTS	Provisions règlementées Autres	
ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		

ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation provision IDR Autres	118 457 118 457
ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		118 457

Au 31/12/2020, le montant des déficits fiscaux reportables est de 61 701 519€.

23.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020



KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
France

implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.
*Rapport des commissaires aux comptes sur les
comptes annuels*

Exercice clos le 31 décembre 2020
Advicenne S.A.
22 rue de la Paix - 75002 Paris
Ce rapport contient 35 pages
Référence : L212-62



KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 80409
69338 Lyon Cedex 9
France

Implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : € 1.723.828,80

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2020

A l'Assemblée Générale de la société Advicenne S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1^{er} janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et, notamment, nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans le paragraphe « continuité de l'exploitation » de la note « 3 – règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de point clé de l'audit à communiquer dans notre rapport.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

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 autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-4, L.22-10-10 et L.22-10-9 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-9 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exacitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-11 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires**Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel**

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Advicenne S.A. par l'assemblée générale du 24 mai 2019 pour le cabinet KPMG S.A. et pour le cabinet Implid.

Au 31 décembre 2020, les cabinets KPMG S.A. et Implid étaient dans la 2^{ème} année de leur mission sans interruption, dont respectivement chacun 2 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, le cabinet KPMG Audit Sud-Est, membre du réseau KPMG, était précédemment commissaire aux comptes de l'entité, de 2006 à 2018.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.



Advicenne S.A.
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels
3 mai 2021

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes,

Lyon, le 3 mai 2021

Lyon, le 3 mai 2021

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Implid Audit

Signé par Stéphane DEVIN
Le 03/05/2021 à 20:35:30

Signé par Alain DESCOINS
Le 03/05/2021 à 19:54:03



Stéphane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé