Société anonyme au capital de 1 682 728,80 euros

Siège social : 2, Rue Briçonnet, 30000 Nîmes

RCS Nîmes 497 587 089

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 19 décembre 2019 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 du Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de valeurs mobilières ou de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux valeurs mobilières et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble est approuvé par l'AMF conformément au Règlement.

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 règlementaire sur lequel intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie 14
3.1.1 La Société ne peut garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments. 14
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 il est également possible que l'autorisation de mise sur le marché soit conditionnée. 14
3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif 15
3.2 Risques liés à l'activité de la Société 16
3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits 16
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. 17
3.2.3 Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché. 18
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. 18
3.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société 19
3.2.6 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits 20
3.2.7 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être violé par des tiers. 20
3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société 23
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 23
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. 24
3.3.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement. 24
3.3.4 La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne. 25
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 commercialiser efficacement les produits qu'elle développe 25

3.3.6 La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques . 26
3.3.7 Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir ... 27
3.4 Risques financiers ... 28
3.4.1 Risque de liquidité ... 28
3.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures ... 29
3.4.3 Risque de dilution ... 30
3.4.4 Risques liés aux crédits d'impôt recherche ... 30
3.5 Assurances et couverture de risques ... 31
3.6 Faits marquants et litiges ... 31
4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE ... 32
4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société ... 32
4.2 Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société ... 32
4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société ... 32
4.4 Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités ... 32
5. APERCU DES ACTIVITES ... 33
5.1 Principales activités ... 33
5.1.1 Développement des produits thérapeutiques ... 33
5.1.2 ADV7103 : candidat-médicament au stade le plus avancé ... 36
5.1.3 Commercialisation des produits thérapeutiques ... 56
5.2 Principaux marchés ... 59
5.2.1 Les médicaments pédiatriques ... 59
5.2.2 Les médicaments orphelins ... 63
5.2.3 La néphrologie ... 64
5.2.4 La neurologie ... 70
5.3 Evènements importants dans le développement des activités du Groupe ... 77
5.4 Stratégie et objectifs ... 79
5.5 Dépendance du Groupe ... 79
5.6 Indicateurs du positionnement concurrentiel ... 79
5.7 Investissements ... 81
5.7.1 Investissements réalisés aux cours des trois derniers exercices ... 81
5.7.2 Investissements en cours et futurs ... 82
5.7.3 Questions environnementales ... 82
6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE ... 83
6.1 Description sommaire du Groupe ... 83
6.1.1 Participations ... 83
6.2 Liste des filiales importantes de la Société ... 83
7. Examen de la situation financiere et du resultat ... 84
7.1 Situation financière ... 84
7.1.1 Evolution et activités de la Société ... 84
7.1.2 Les indicateurs clés de performance ... 85
7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société ... 85
7.2 Résultats d'exploitation ... 86
7.2.1 Facteurs importants influant sensiblement sur le résultat d'exploitation de la Société 86
7.2.2 Formation du résultat net ... 87

8. Tresorerie et capitaux 89

8.1 Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement 89
8.1.1 Financement par le capital 89
8.1.2 Financement par avances remboursables et subventions 90
8.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche 91
8.1.4 Financement par emprunt 91
8.1.5 Engagement hors bilan au 31 décembre 2018 92
8.2 Flux de trésorerie 92
8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles 92
8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement 94
8.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement 95
8.3 Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société 96
8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux 97
8.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir 97

9. Environnement reglementaire 98

9.1 Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques 98
9.1.1 Cadre règlementaire au sein de l'Union Européenne 99
9.1.2 Cadre règlementaire aux Etats-Unis 100
9.2 Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments 102
9.2.1 France et Europe 102
9.2.2 Contexte aux Etats-Unis 105

10. informations sur les tendances 106

10.1 Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice 106
10.2 Evènements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société 106

11. Prévisions ou estimations du bénéfice 107

11.1 Prévision ou estimation du bénéfice publié 107
11.2 Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions 107
11.3 Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables 107

12. Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale 108

12.1 Dirigeants et administrateurs 108
12.1.1 Direction 108
12.1.2 Conseil d'administration 110
12.1.3 Autres mandats sociaux 113
12.1.4 Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration 119
12.1.5 Biographies sommaires des membres de la direction et du conseil d'administration 120
12.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale 126

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 141

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 142

14.1 Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice ... 142
14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ... 142
14.3 Informations sur les comités spécialisés ... 143
14.3.1 Comité d'audit ... 143
14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations ... 145
14.4 Gouvernement d'entreprise ... 148
14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise ... 150

15. SALARIES ... 151

15.1 Ressources humaines ... 151
15.1.1 Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel ... 151
15.1.2 Nombre et répartition des effectifs ... 151
Réparation par statut ... 151
15.1.3 Représentation du personnel ... 152
15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux ... 152
15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société ... 153

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ... 154

16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société ... 154
16.2 Existence de droits de vote différents ... 155
16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société ... 155
16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle ... 155

17. Transactions avec des parties liées ... 156

17.1 Détail des transactions avec les parties liées ... 156
17.2 Rapports du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées ... 156

18. INFORMATIONS FINANCIERES concernant l'actif et le passif, la situation financiere et les resultats de l'emetteur ... 158

18.1 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2016, 2017 et 2018 ... 158
18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global ... 158
18.1.2 Etat de la situation financière : actif ... 159
18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif ... 159
18.1.4 Etat des flux de trésorerie ... 160
18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres ... 161
18.1.6 Notes Annexes ... 162
18.2 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 30 juin 2017, 2018 et 2019 ... 195
18.2.1 Compte de résultat et Etat du résultat global ... 195
18.2.2 Etat de la situation financière : actif ... 195
18.2.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif ... 196
18.2.4 Etat des flux de trésorerie ... 196
18.2.5 Tableau de variation des capitaux propres ... 197
18.2.6 Notes Annexes ... 198
18.3 Audit des informations financières annuelles historiques ... 214

18.3.1 Audit indépendant : Rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2018 ... 214
18.3.2 Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2019 ... 215
18.3.3 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux ... 217
18.3.4 Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers ... 217
18.4 Politique en matière de dividendes ... 217
18.4.1 Description de la politique en matière de dividendes ... 217
18.4.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2016, 2017 et 2018 ... 217
18.4.3 Procédures judiciaires et d'arbitrage ... 217
18.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale ... 217

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES ... 218

19.1 Capital social ... 218
19.1.1 Montant du capital social ... 218
19.1.2 Informations relatives aux actions non représentatives du capital ... 218
19.1.3 Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière ... 218
19.1.4 Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription ... 220
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 ... 225
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 ... 230
19.1.7 Historique du capital social ... 230
19.2 Acte constitutif et statuts ... 233
19.2.1 Objet social (article 3 des statuts) ... 233
19.2.2 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions ... 233
19.2.3 Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle. ... 233

20. CONTRATS IMPORTANTS ... 234

20.1 Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209 ... 236
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 ... 237
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 ... 237
20.2.2 Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016 ... 239
20.3 Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service ... 240
20.3.1 Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services ... 240
20.3.2 Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm ... 241
20.3.3 Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg ... 241
20.4 Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société ... 242
20.4.1 Caractéristiques financières du Prêt ... 242
20.4.2 Engagements pris au titre du Prêt ... 242
20.4.3 Remboursement anticipé du Prêt ... 243

20.4.4 Rémunération complémentaire 243

21. DOCUMENTS DISPONIBLES 244

22. GLOSSAIRE 245

23. ANNEXES 247

23.1 Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 247

23.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 247

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 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 2, rue Briçonnet, 30000 Nîmes, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Nîmes sous le numéro 497 587 089 ;

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 établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, le rapport des commissaires aux comptes correspondant, ainsi que la note complémentaire aux comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant aux sections 20.1, 20.2 et 20.3 du Document de base ; (https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20171031-Document-de-base-du-31-oct.-2017.pdf)

- les comptes individuels semestriels résumés établis conformément à la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adoptée dans l'Union Européenne de la Société pour la période du 1er janvier au 30 juin 2017 et le rapport du commissaire aux comptes correspondant figurant aux sections 20.4, et 20.5 du Document de base ; (https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20171031-Document-de-base-du-31-oct.-2017.pdf)

- les comptes individuels établis selon les normes établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant aux sections 20.1 et 20.2 du Document de référence 2017 ; (https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20181203-Document-de-référence-2017.pdf) et

- les comptes individuels semestriels résumés établis conformément à la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adoptée dans l'Union Européenne de la Société pour la période du 1er janvier au 30 juin 2018 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant aux sections 20.3, et 20.4 du Document de référence 2017. (https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20181203-Document-de-référence-2017.pdf)

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 pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 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 Luc-André Granier, Président Directeur Général.

1.2 Déclaration des personnes responsables

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le 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 Nîmes
le 19 décembre 2019

Luc-André Granier
Président Directeur Général

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

Voir la page de garde du Document d'Enregistrement Universel.

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

représenté par Alain Descoins, associé

170, Boulevard de Stalingrad, 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

Le mandat de commissaire aux comptes titulaire de KPMG Audit Sud Est et celui de commissaire aux comptes suppléant de KPMG Audit Sud Ouest, tous deux arrivés à échéance à l'issue de la réunion de l'assemblée générale de la Société du 24 mai 2019 ayant statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 n'ont pas été renouvelés.

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. Pour répondre aux exigences de la nouvelle réglementation dite « Prospectus 3 » applicable depuis le 21 juillet 2019, la présentation du chapitre « Facteurs de Risques » du présent document a été revue afin d'en améliorer la lisibilité. Conformément à cette nouvelle réglementation, seuls les risques significatifs et spécifiques à la Société sont présentés dans le présent chapitre.

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 revu et analysé 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 identifié par la Société, et organisé 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**
3.1.	**Risques liés à l'environnement réglementaire sur lesquels intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie**
3.1.1	La Société ne peut garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.
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 il est également possible que l'autorisation de mise sur le marché soit conditionnée.
3.1.3	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.
3.2.	**Risques liés à l'activité de la Société**
3.2.1	Risques liés au développement clinique des produits
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.
3.2.3	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.

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.
3.2.5	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société
3.2.6	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits
3.2.7	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine, et peut être violé par des tiers.
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.
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.
3.3.3	La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.
3.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.
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 commercialiser efficacement les produits qu'elle développe.
3.3.6	La Société pépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir
3.4.	**Risques financiers**
3.4.1	Risque de liquidité
3.4.2	Risque de dilution
3.4.3	Risques liés aux pertes historiques et futures
3.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche

3.1 Risques liés à l'environnement règlementaire sur lequel intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie

3.1.1 La Société ne peut 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 de la Société 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.

La Société 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 de la Société 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, la Société pourrait décider d'abandonner la commercialisation de certains produits dans tout ou partie des territoires visés.

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 il est également possible que l'autorisation de mise sur le marché 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 la Société doit être autorisée par une autorité de régulation.

Un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat médicament. La Société 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, la Société a obtenu une AMM pour l'un des produits qu'elle commercialise (Levidcen®), et pour l'ADV6209 un produit en neurologie développé par la Société.

L'obtention d'une AMM pour chacun des produits thérapeutiques développé par la Société (ADV7103 et d'autres en cours de développement) 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 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 ;
- la Société 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 ;
- la Société est contrainte d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ;
- les concurrents de la Société 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. La Société ne peut garantir qu'elle-même, ses partenaires et/ou sous-traitants (tel Elaiapharm) 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 la Société pourrait avoir une influence négative sur l'autorité compétente dans un autre territoire clef. Enfin, bien que régulièrement obtenu, 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 la Société 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 la Société est autorisée à commercialiser le médicament, ou la population de patients à qui ce médicament peut être administré, Cette autorisation pourrait également imposer à la Société 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, en supposant que la Société obtienne une AMM pour un ou plusieurs de ses candidats-médicaments, la Société continuerait à consacrer des ressources à des enjeux de conformité à la réglementation.

3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

La Société 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 de la Société 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, la Société 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 de la Société 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, la Société sera soumise en particulier à la réglementation applicable en matière de fraude et d'abus.

Enfin certaines substances chimiques utilisées par la Société sont soumises à des exigences réglementaires strictes et n'ont pas encore reçu l'approbation des autorités réglementaires pour leur utilisation comme principe actif dans un médicament, ce qui pourrait retarder voire suspendre le développement et la commercialisation des produits de la Société contenant ces substances.

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

3.2 Risques liés à l'activité de la Société

3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

La Société 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. L'avenir de la Société et sa réussite future repose notamment sur le succès des essais cliniques de son principal candidat-médicament, ADV7103, dans deux indications différentes, puis sur l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ce produit.

Afin de réaliser certains de ses essais cliniques, en particulier ceux de phase III relatifs à ADV7103, la Société 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 la Société la perte de l'investissement financier et des efforts humains correspondant.

La Société ne peut garantir que des résultats prometteurs obtenus lors de premiers essais, notamment précliniques, soient confirmés lors d'essais qui suivent. En effet, les essais cliniques de candidat-médicaments ayant démontré un certain succès lors des essais précliniques ou lors des premiers stades des essais cliniques peuvent être difficiles à mettre en place et réaliser (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, la Société 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 de la Société ou considérer ces résultats non significatifs, notamment d'un point de la sécurité ou l'efficacité du candidat médicament. Elles peuvent également refuser que la Société 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 candidats médicaments de la Société, voire son interruption. Au surplus, si, après l'obtention d'une AMM par la Société ou ses partenaires, les produits concernées 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 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.

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, la Société pourrait être amenée à retirer un produit de la vente, volontairement ou à la demande des autorités compétentes, temporairement ou définitivement. Les autorités réglementaires pourraient

également imposer à la Société 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. La Société pourrait enfin voir sa responsabilité engagée ou encore sa réputation endommagée.

3.2.3 Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.

Même si la Société et/ou l'un ou plusieurs de ses partenaires commerciaux obtiennent l'autorisation de commercialisation leur permettant de vendre les produits thérapeutiques développés par la Société, cette dernière 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 de la Société ;
- 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 ;
- la Société pourrait ne pas être en mesure de mettre en œuvre une stratégie de publication scientifique efficace ;
- les concurrents de la Société pourraient développer un ou plusieurs produits pour la même indication ; et
- le coût du traitement et le niveau de remboursement des produits développés par la Société pourrait également limiter leur acceptation par le marché.

Même si la Société estime que les candidats médicaments qu'elle développe 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 de la Société à générer des profits via une commercialisation directe mais également au titre des accords conclus avec des partenaires industriels (tel que Primex Pharmaceuticals AG - voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel).

De même, la Société 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 toute ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver modifiée.

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.

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 la Société pour la faible taille du marché initial. La Société perdrait alors le bénéfice de la période de commercialisation exclusive.

Par ailleurs, dans le cas où l'un des produits de la Société 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 la Société 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.

La Société a reçu et demandera dans l'avenir à bénéficier du statut de médicament orphelin pour certains de ses candidat-médicaments (voir la section 5.1.2 du Document d'Enregistrement Universel

Si la Société 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 profitabilité. Un tel événement aurait un effet défavorable significatif sur les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

3.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société

Malgré l'absence actuelle de concurrents significatifs identifiés, notamment en Europe, le potentiel de développement et croissance positive du marché visé par la Société rend possible l'arrivée de nouveaux concurrents sur ce marché. Ainsi, certaines structures disposant de moyens beaucoup plus importants que ceux de la Société 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 de la Société.

La Société considère que les candidat-médicaments qu'elle développe et plus particulièrement ADV7103 pourraient constituer une solution thérapeutique pionnière/innovantedans le traitement de maladies orphelines néphrologiques et neurologiques. Néanmoins, malgré ce positionnement original, le fait qu'elle dispose de la désignation « maladie orpheline » pour certains candidat-médicaments qu'elle développe et son savoir-faire, la Société 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 la Société 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 la Société 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

La Société pourrait être exposée 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, la Société 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 la Société 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 qualités afin de s'assurer du respect par ces sous-traitant 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 de la Société 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 conclus par la Société. Outre les difficultés liées au fait de retrouver de nouveaux partenaires, la responsabilité contractuelle de la Société 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 Société par ses distributeurs, tout tiers utilisant ou commercialisant ses produits ou toute autre personne ayant subi un préjudice. La défense de la Société lors de ces actions pourrait prendre du temps et se révéler coûteuse. De telles actions pourraient enfin nuire à la réputation de la Société, entrainant une perte de clientèle.

Bien que la Société 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, elle 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 de la Société 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 la Société 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 de la Société 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 de la Société est incertaine et peut être violé par des tiers.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société 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 à la Société 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 de la Société repose notamment sur un portefeuille de brevets protégeant la formulation et les applications d'ADV7103. A la date du Document d'Enregistrement Universel, la très grande majorité des brevets ont été délivrés, à l'exception d'une demande de brevet divisionnaire pour le citrate qui est en cours d'examen au Japon. 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 pourrait avoir des effets négatifs significatifs sur la Société.

En outre, le succès de la Société 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'elle effectue, la Société ne peut avoir la certitude d'être la première 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 de la Société. 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 elle n'est pas couverte, la Société 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 de la Société donneront lieu à des délivrances/enregistrements et que ces droits seront donc efficacement protégés.

La Société entend poursuivre sa politique de protection par brevet en effectuant de nouveaux dépôts aux moments quelle jugera opportuns. En particulier, la Société entend poursuivre sa politique de protection de nouvelles formulations.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'elle 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 de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société 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 de la Société, 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, influer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société 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 de la Société 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 de la Société ;

- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société 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 de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, la Société peut être amenée 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 la Société 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 à la Société selon des modalités jugées acceptables par celle-ci.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société 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 de la Société à poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre la Société 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 la Société et/ou ses partenaires.

Des concurrents de la Société 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 de la Société 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 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

La Société 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. La Société a donc recours aujourd'hui, pour la fabrication de ses lots cliniques, à des fabricants spécialisés (*Contract Manufacturing Organizations* ou « **CMOs** »), tel qu'Elaiapharm (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 la Société commercialisera ses produits.

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

De plus, en fonction des caractéristiques du CMO sélectionné par la Société, 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 de la Société ou encore à un distributeur de la Société.

Par ailleurs, comme indiqué dans la précédente section, si la Société était obligée 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, la Société pourrait en outre être amenée à réaliser des essais complémentaires. En cas de refus par l'autorité de tutelle compétente d'approuver ledit changement, la Société pourrait être contrainte 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 de la Société 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, avoir des conséquences sur le calendrier de développement et/ou de commercialisation, voire entraîner la suspension de la fabrication d'un produit. La responsabilité de la Société pourrait également être engagée auprès de ses autorités de tutelles, de ses distributeurs ou de ses partenaires ou encore de ses clients. Des sanctions pourraient ainsi être imposées à la Société, que ce soit la suspension voir 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, la Société ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches

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

La Société estime qu'elle pourrait se retrouver en situation de dépendance vis-à-vis d'Elaiapharm pour la production de son produit phare ADV7103.

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, la Société serait contrainte de transférer sa production. Un tel transfert de production pourrait prendre du temps, nécessiterait un savoir-faire spécifique et pourrait s'avérer coûteux pour la Société.

Ainsi, malgré les capacités de production d'Elaiapharm, la Société envisage éventuellement de rechercher un deuxième site de production/un deuxième CMO afin de limiter ces risques pour ADV7103. Néanmoins, la mise en œuvre de cette solution alternative peut être délicate et coûteuse. Ainsi, des problèmes de transfert de procédés et de méthodes analytiques peuvent retarder la qualification du deuxième site/CMO.

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.

La Société est dépendante 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 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.

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 (aux monographies européennes et américaine, EP et USP). La Société prévoit les qualifications nécessaires pour un fournisseur alternatif dans les prochaines années.

L'approvisionnement de la Société en l'une quelconque de ces matières premières et produits chimiques pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, la Société 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 de la Société pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable dans des délais raisonnables

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

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes clés pourrait

altérer la capacité de la Société 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 de la Société à déployer avec succès sa stratégie d'entreprise. La Société a souscrit des assurances « hommes clés » pour certains de ses dirigeants afin de limiter ce risque.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités, notamment dans des domaines nécessitant une expertise dont elle ne disposerait pas en interne. La Société 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, la Société 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 La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles en lien avec ses perspectives de développement et commerciales, ce qui pourrait mobiliser de manière excessive ses ressources internes.

Pour ce faire, la Société devra :

- former, gérer, motiver et conserver un nombre croissant d'employés ;
- anticiper des dépenses nouvelles en liaison avec 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 de la Société 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, la Société pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

Si la Société ne parvenait pas à gérer cette croissance ou si elle 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 La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'elle sera en mesure de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront pour partie de sa capacité à commercialiser ses produits à grande échelle et sur de nouveaux marchés. La stratégie commerciale de la Société combine forces de vente directes sur certains territoires clés et indirectes sur les autres territoires via notamment la conclusion de partenariats et accords de licences avec des acteurs du marché.

Or, en dépit de l'expérience de ses dirigeants, la Société n'a encore qu'une expérience limitée dans les domaines du marketing et de la vente. De plus, la taille de la force de vente de la Société reste faible en comparaison des différents acteurs du marché pharmaceutique.

Le succès de la commercialisation des médicaments de la Société sur les territoires qu'elle juge clés dépendra donc notamment de sa capacité à développer une stratégie marketing, ainsi qu'à attirer, recruter et fidéliser une force de vente qualifiée. Ce succès dépendra également de la capacité de la force commerciale de la Société à obtenir l'acceptation de ses médicaments par le marché (voir en ce sens la section 3.3.2 « *Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché* »).

Le succès de la commercialisation des candidat-médicaments sur les autres territoires dépendra par ailleurs des ressources financières, de l'expertise et de la clientèle des distributeurs de la Société. Cette dernière ne peut garantir qu'elle 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. Elle ne peut non plus garantir que ces distributeurs disposeront des compétences nécessaires dans le traitement de maladies orphelines néphrologiques et neurologiques, ou encore qu'ils consacrent les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits.

Afin de limiter ce risque, la Société 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, la Société 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 la Société a transféré à Primex le droit de commercialiser 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'ADV6209 dépendra des efforts marketing et commerciaux déployés par Primex ainsi que de sa capacité à vendre le traitement développé par la Société. Toute défaillance de la part de Primex aurait des conséquences défavorables pour la Société, 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'ADV6209 et amener la Société à rechercher un nouveau partenaire pour la commercialisation d'ADV6209 ou la contraindre à augmenter sa propre capacité de marketing et de vente. La Société 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® et Likozam®, les seuls produits commercialisés par la Société grâce à une AMM, et ADV7103, en statut ATU nominative, sont distribués en direct.

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

3.3.6 La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques

La Société ne dispose pas en interne de toutes les compétences et ressources nécessaires pour lui permettre de conduire elle-même des essais précliniques et cliniques dans leur totalité. Par conséquent, la Société est amenée 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** »).

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

La Société ne peut pas garantir qu'elle 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 société 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 de la Société.

De même, la réorganisation d'un CRO, manque de professionnalisme, , voire de cessation d'activité, pourrait affecter ses relations avec la Société. Dans la mesure où la Société se verrait obligée 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, la Société pourrait être contrainte 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 de la Société 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 de la Société réalisés par des tiers pourraient être retardés, suspendus ou interrompus si :

- les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'efforts aux activités de la Société 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 voir 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, la Société 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 de la Société.

3.3.7 Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir

La plupart des moyens financiers, humains et matériels de la Société sont actuellement consacrés au développement d'ADV7103 dans deux indications différentes. La Société dépend donc fortement du succès de ce candidat-médicament et, en conséquence, est particulièrement exposée à d'éventuels retards dans le développement et la commercialisation d'ADV7103 ainsi que des développements ultérieurs de ce candidat-médicament.

Tout échec ou retard dans le développement ou la commercialisation 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. La Société ne peut donc garantir qu'elle développera de tels produits et disposera in fine d'un portefeuille varié de produits pouvant être substitués à l'ADV7103.

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de liquidité

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles de la Société ont été respectivement de -4.064 K€,-10.181 K€, -5.801 K€ et + 67K€ pour les exercices clos les 30 juin 2019, 31 décembre 2018, 2017 et 2016.

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 ADV6209 avec Primex Pharmaceuticals AG pour laquelle elle a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euro à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir notamment la section 20.2 du Document d'Enregistrement universel)

Par ailleurs, le 2 juillet 2019, la Société a conclu un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros avec et la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »), pour laquelle l'obtention des différents tranches sont conditionnés à l'activité et au financement de la Société.(voir 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 accroitre son endettement, accorder des suretés, céder ses actifs en dehors du cours normal des affaires ou modifier de manière significative son activité.

Au 30 juin 2019, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société étaient d'environ 21,8 millions d'euros. La Société a procédé à la date d'émission du présent Document d'Enregistrement Universel , à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois, avec un horizon de liquidité au premier trimestre 2021, en tenant compte de 7,5M€ issus du tirage de la première tranche de l'emprunt de la BEI dont les conditions sont remplies (voir conditions dans la section 20.4 du Document d'Enregistrement universel)

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date du Document d'Enregistrement Universel, 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.

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 entrainerait 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 états financiers individuels IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élève à 32,1 millions d'euros, et au 30 juin 2019 à 38,9 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'exploitationont 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. A l'avenir, les dépenses d'exploitation de la Société devraient continuer de croître rapidement pour les raisons suivantes :

- certains des produits de la Société vont passer du stade de développement clinique au stade de commercialisation ou du stade de développement préclinique au stade de développement clinique ;

- la Société va devoir payer des droits de dépôt de demandes d'autorisation de commercialisation aux organismes chargés des autorisations de mise sur le marché ;

- au fur et à mesure du développement de son portefeuille de brevets, les dépenses de la Société liées au dépôt de demandes de brevet et d'entretien de ses brevets vont augmenter ;

- la Société va devoir faire fabriquer les produits qu'elle commercialisera en quantités plus importantes que pour les essais cliniques ; et

– la Société va étoffer son portefeuille de produits.

Jusqu'à présent, Levidcen® et Likozam® ont généré la majorité du chiffre d'affaires, pour un montant global de 963 K€ pour l'exercice 2018 et 557 K€ euros pour l'exercice 2017. Aucun autre des produits de la Société n'a encore généré de chiffre d'affaires. Les revenus de partenariat de 5000 K€ pour l'exercice 2018 et 1091 K€ euros pour l'exercice 2017 proviennent des paiements d'étapes au titre du partenariat conclu entre la Société et Primex (voir en ce sens la section 20.2.2 du Document d'Enregistrement Universel) et les autres produits de 961 K€ pour l'exercice 2018 et 924 K€ euros pour l'exercice 2017 du versement du crédit d'impôt recherche.

La Société ne peut pas garantir qu'elle deviendra rentable, l'atteinte de la rentabilité impliquant notamment qu'elle commercialise d'autres produits que Levidcen® et Likozam®, et qu'en particulier ADV7103 obtient son AMM afin d'être commercialisé.

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 782.250 actions nouvelles, générant une dilution égale à 9,29% 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 aux crédits 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 2018, 2017 et 2016 de 821 K€, 870 K€ et de 618 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 (au titre des exercices passés ou à venir) 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.

3.5 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 candidats-médicaments de la Société ainsi que les produits nécessaires à ses essais cliniques, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 400.000 euros,

- une assurance responsabilité dirigeants qui couvre la responsabilité des dirigeants de la Société, notamment celle du directeur général et des directeurs généraux délégués, ainsi que celle des membres du conseil d'administration, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 5 millions d'euros,

- des assurances « homme clé » couvrant le départ ou l'indisponibilité de certains dirigeants de la Société, et

- des assurances couvrant chaque étude clinique en cours dont le plafond s'élève à 6 millions d'euro par protocole et 1 millions d'euro par patient pour les études clinique en Europe, 10 million de dollars par protocole et par patient aux Etats-Unis, et 5 million de dollars canadien 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 84 milles euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

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 Nîmes 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 du code de commerce.

Le siège social de la Société est situé au 2, rue Briçonnet, 30000 Nîmes.

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 Universel d'Enregistrement.

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.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques à des stades avancés pour deux indications rénales.

En 2017, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission Européenne, dans 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. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 est en phase d'enregistrement en Europe. S'il est approuvé, ce sera le premier traitement autorisé pour l'ATRd.

Alors qu'Advicenne prépare son lancement commercial européen pour le traitement de l'ATRd, 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 récemment 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 la 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 candidat-médicament en phase d'enregistrement en Europe et en Phase III aux US

Le candidat-médicament le plus avancé d'Advicenne, ADV7103, vise 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 suite au métabolisme actif de l'organisme, entrainant 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, dont les résultats ont été présentés en septembre 2017 au congrès européen de néphro-pédiatrie (ESPN), la Société estime que, une fois approuvé, ADV7103 a le potentiel de devenir un médicament de référence pour le traitement de cette maladie. La Société a soumis cette année à l'EMA une demande d'AMM pour ADV7103 en tant que traitement dans l'ATRd, en intégrant les données à 24 mois de l'étude B22CS (par la procédure dite « centralisée ») et attend le retour du CHMP d'ici la fin de l'année 2020. Sous réserve d'une opinion positive du Comité du Médicament CHMP de l'EMA et d'une validation par la Commission Européenne, la Société vise une AMM en 2020-2021 et un lancement commercial à partir de 2021 en Europe et 2022 aux Etats-Unis. ADV7103 est déjà disponible pour certains patients en France via la délivrance d'une ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) ainsi qu'en Suède (programme d'accès au marché précoce). La Société entend poursuivre ses efforts pour favoriser l'accès d'ADV7103 aux patients atteints d'ATRd avant l'obtention de son AMM.

En juin 2017, l'Union Européenne a accordé la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans l'ATRd, et en décembre 2019 pour ADV7103 dans la cystinurie, ce qui permettra à la Société de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention

de son AMM. 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 dans cette indication. 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 et la fin du recrutement de cette étude est attendue en 2020. Cette étude clinique a pour objectif de démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation d'ADV7103 dans cette deuxième indication. 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 pour objectif l'initiation d'étude clinique en 2020 avec un ou plusieurs candidat-médicaments (potentiellement ADV6769).

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 génétique[1]. 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. Ce dernier définit les caractéristiques du candidat-médicament en termes de forme pharmaceutique et de profil de libération des principes actifs afin d'optimiser son 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, de production et de « *scale-up* ».

En matière de développement clinique, Advicenne dispose d'une expertise spécifique dans le développement pharmaco-clinique tant dans le domaine pédiatrique que dans celui spécifique des maladies rares. En pédiatrie, le développement pharmaco-clinique diffère en effet de celui relatif aux

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

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 par l'intermédiaire de prestataires (CROs, *Clinical Research Organisations*), tout en assurant le suivi des études en interne.

Les médicaments développés par Advicenne ne sont pas issus d'une plateforme technologique spécifique et ne constituent pas de nouvelles entités biologiques ou chimique 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 modèle commercial rentable à court terme

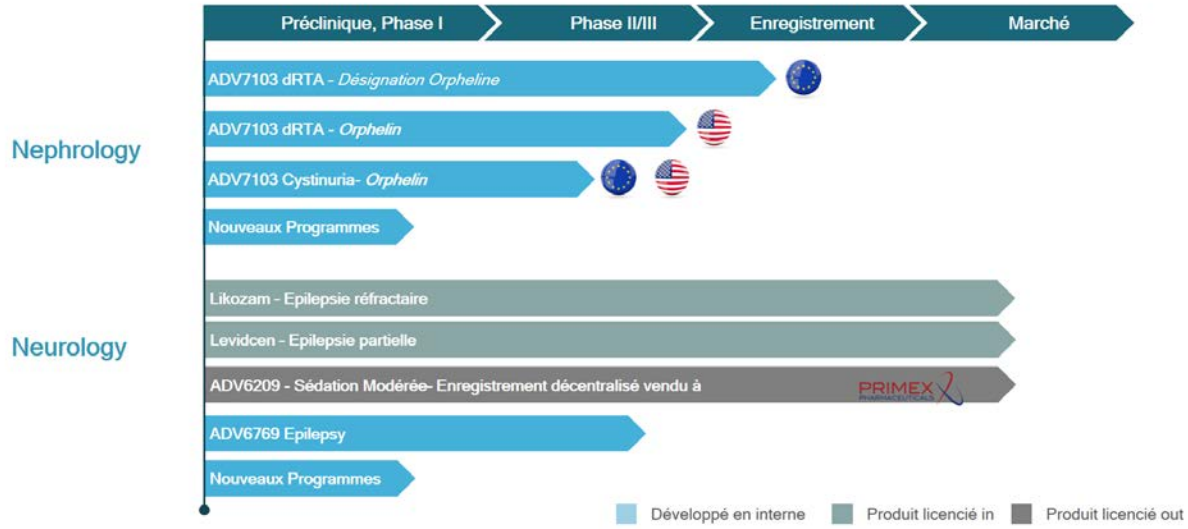
De par sa désignation de médicament orphelin, ADV7103 pourrait bénéficier d'un coût de traitement annuel élevé. De plus, dans tous les pays, l'ATRd et la cystinurie sont des pathologies prises en charge par un nombre très limité de médecins spécialistes hospitaliers (dont à titre principal, des néphro-pédiatres, néphrologues et urologues…) ce qui permettra à la Société d'envisager une optimisation de ses investissements dédiés à la commercialisation de son produit. Grâce à cette double caractéristique, ADV7103 a le potentiel pour devenir le traitement leader sur ces deux indications permettant ainsi à la Société d'envisager un développement commercial en recourant à des ressources internes, en particulier dans les pays européens à forte demande.

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.

D'autres projets de développement à des stades précoces viendront renforcer ce portefeuille.

Figure 1 : Advicenne : portefeuille de produits en développement



5.1.2 ADV7103 : candidat-médicament au stade le plus avancé

ADV7103, le principal candidat-médicament d'Advicenne, est développé dans deux indications néphrologiques : l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) et la cystinurie.

5.1.2.1 Développement de l'ADV7103 dans l'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 entraine un déséquilibre du pH sanguin causant ainsi des complications.

Sur le plan clinico-biologique, le signe principal et 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 inhabilitée d'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 systématique 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. 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 avoir 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.

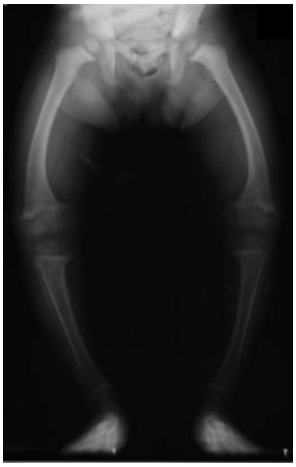
Tableau 3 : Proportion d'enfants souffrant de rachitisme lié à l'acidose métabolique

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 prises 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

Categorie	**Prevalence de l'ATRd (pour 100,000 personnes)**
ATRd génétiques	0.09 to 1.3
ATRd – acuise	
Syndrome de Sjögren's formes primaires	0.2 to 5.3
Total (génétique plus acquise)	**0.29 to 6.6**

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

Tableau 6 : Détail prévalence formes acquises de l'ATRd

Categorie	**Prevalence de l'ATRd (pour 100,000 personnes)**
ATRd génétique	0.09 to 1.3
ATRd – acquise	

Syndrome de Sjögren formes primaires	0.2 to 5.3
Lupus systémique *	1.2 to 7.9
cirrhose biliaire primitive*	2.7 to 4.9
Hépatites autoimmunes*	0.9 to 2.0
Total formes acquises	5.0 to 20.1
Total (génétique plus acquise)	**5.09 to 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 renseignés (*acquired dRTA - most accurate data source*). Cela représente environ 30.000 patients en Europe et environ 20.000 patients aux Etats-Unis.

Dans le cadre de sa stratégie commerciale, afin de définir avec précision le potentiel de marché visé par ses premiers produits, la Société va conduire des analyses 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, ADV7103 est le seul candidat-médicament à un stade de développement clinique avancé dans l'ATRd.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun médicament n'a été approuvé par des autorités règlementaires pour le traitement de l'ATRd, qu'elle 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.

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

Alkalinizing used (whathever 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 d'ADV7103 devront être déterminés selon les pratiques et règlementations en vigueur dans les différents pays et que les politiques de santé et de déremboursement des médicaments sont amenées à évoluer vers plus de rigueur.

ADV7103 : développement pharmaceutique

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 (*stickpack*) est facile à l'emploi et d'utilisation (*patient-friendly*).

a) ADV7103-CK / ADV7103-BK granules

b) ADV7103 sachets

Source : Advicenne

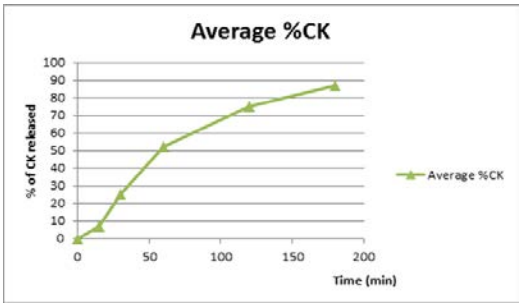
L'absorption du citrate de potassium se déroule uniquement au niveau de la partie proximale de l'intestin alors que le bicarbonate de potassium est lui absorbé tout au long du transit au niveau de l'intestin. Advicenne a développé deux formulations spécifiques permettant :

- 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

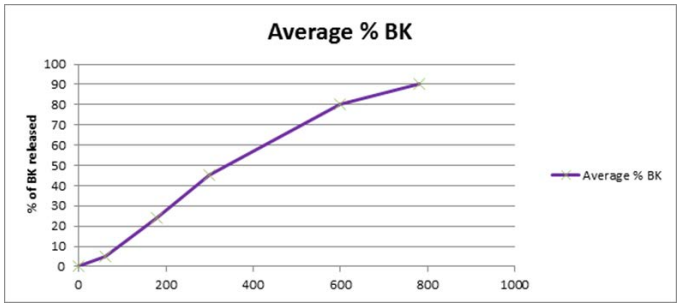
- une libération lente du bicarbonate de potassium dans la 1ère heure après administration qui augmente progressivement jusqu'à 12 heures post-administration.

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

Afin d'éviter une altération de la croissance, les agents alcalins doivent être pris en continu et doivent donc couvrir la période de nuit, ce qui correspond à une période de 10 à 12 heures pour les enfants. Pour y parvenir avec les thérapies alcalines existantes, il faut prendre jusqu'à deux doses pendant la nuit pour contrôler l'acidose métabolique car leur effet dure moins de 6 heures. Cela nécessite de réveiller l'enfant chaque nuit pour prendre un médicament dont le goût est particulièrement désagréable. La sécrétion d'hormone de croissance est en effet maximale pendant la nuit. 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 sub-optimale pouvant 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 d'ADV7103 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.

Le « *scale-up* » de la formulation d'ADV7103 a été réalisé en collaboration avec la société Elaiapharm. De nombreux lots de développement de taille industrielle ont d'ores et déjà été produits permettant de

couvrir l'ensemble des besoins des études cliniques et de réaliser les études de stabilité nécessaire au dossier d'enregistrement. Le procédé industrielle scale-up a été réalisé et est en cours de validation pour pouvoir couvrir les besoins commerciaux à «peak». Les produits et procédés mis en œuvre sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication . De plus, il est prévu qu'après la soumission de la demande d'AMM auprès de la FDA, la société Elaiapharm interagisse avec l'agence américaine du médicament (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de produire des médicaments pouvant être commercialisés aux Etats-Unis.

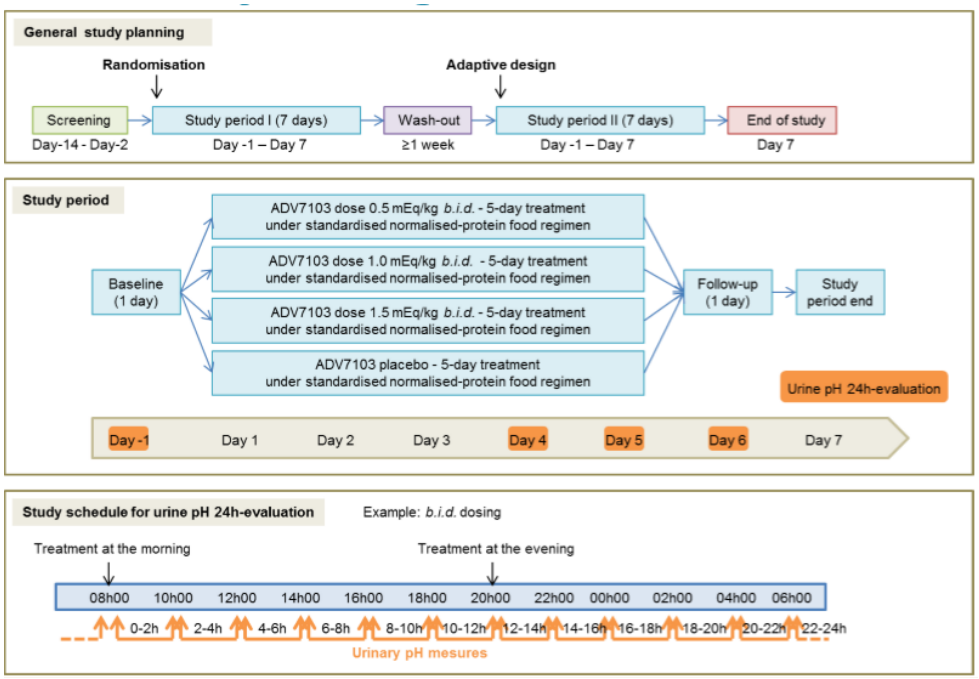
ADV7103 : développement clinique

- **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 le 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.

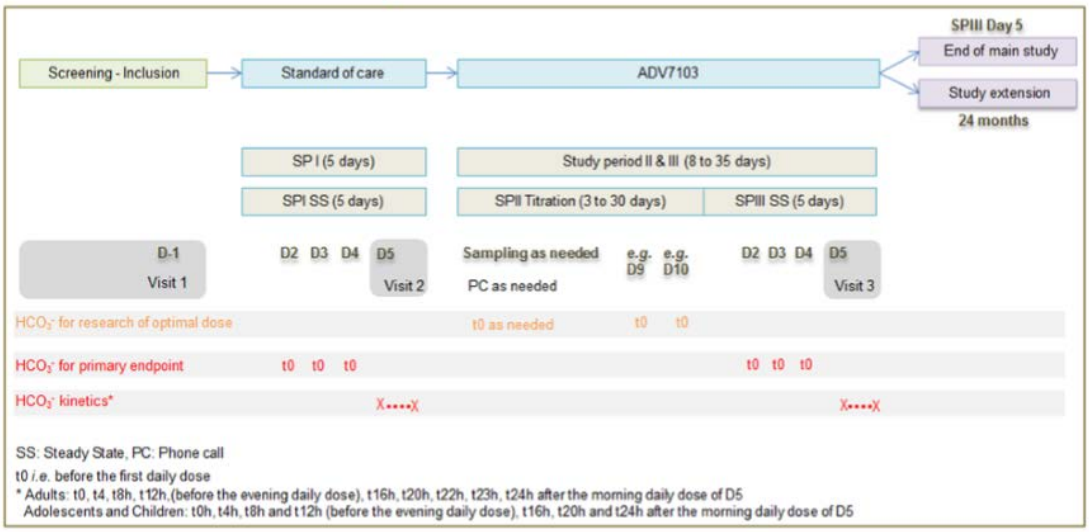
- **Phase III (étude B21CS + son extension B22CS)**

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

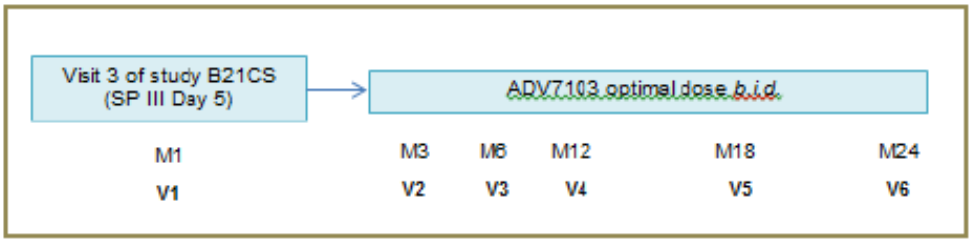
Tableau 8 : Etude B21CS : répartition des patients par tranches d'âge

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 règlementaires 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 invité 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 2 ans de cette étude d'extension.

Protocole de l'étude B22CS :



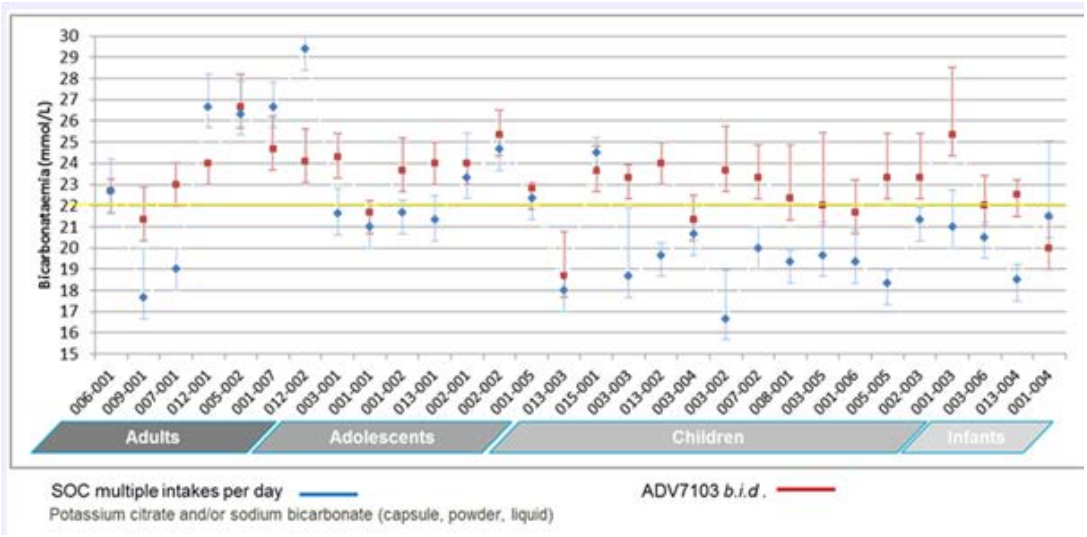
Source : Advicenne

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.

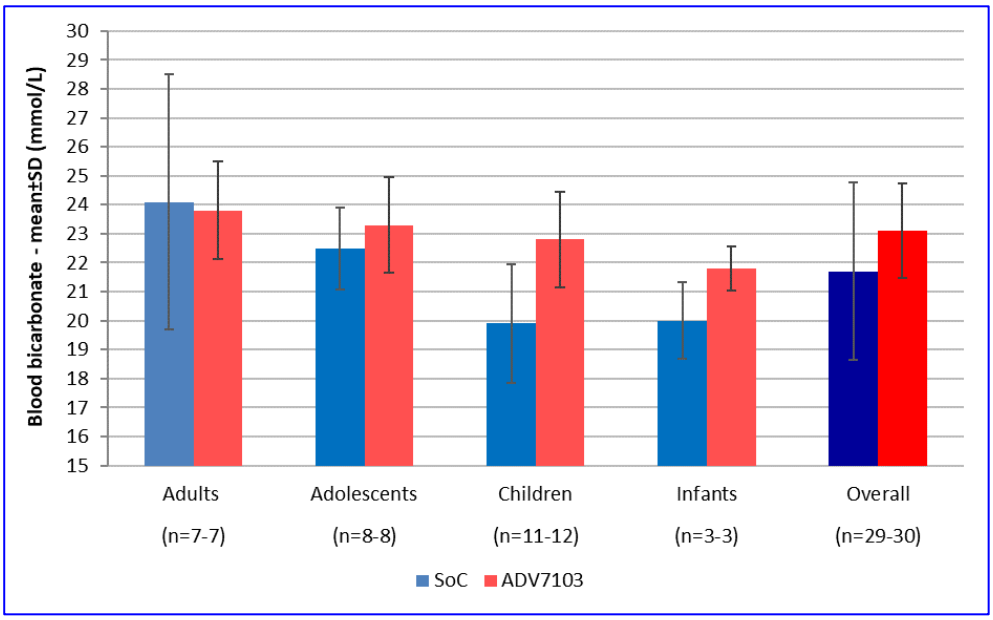
Quand on analyse les résultats obtenus par tranches d'âge, on observe un contrôle plus robuste de la concentration sanguine de bicarbonate avec ADV7103. En effet, chez les patients les plus âgés (adolescents et adultes) la bicarbonatémie a été contrôlée de façon équivalente et adéquate par le standard de traitement et ADV7103 (dans ces deux populations la valeur cible de 22 mmol/L a été dépassée). Par contre, 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 primaire 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 ± 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 ± 1,62 mmol/L.

Les difficultés d'observance des traitements divers destinées 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 prise 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

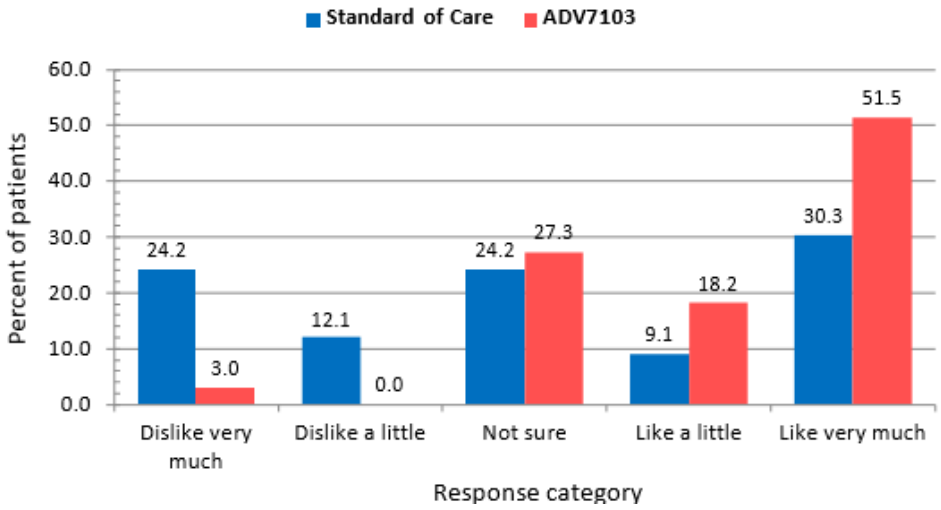
	SoC (N=37)	ADV7103 (N=32)
Number (%) of patients where treatment was recorded 'night time' at least once[a]		
Overall	**12/37 (32.4)**	**0/32**
Adults	2/7 (28.6)	0
Adolescents	2/10 (20.0)	0
Children	6/15 (40.0)	0
Infants	2/5 (40.0)	0

[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 sur 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 Palatability

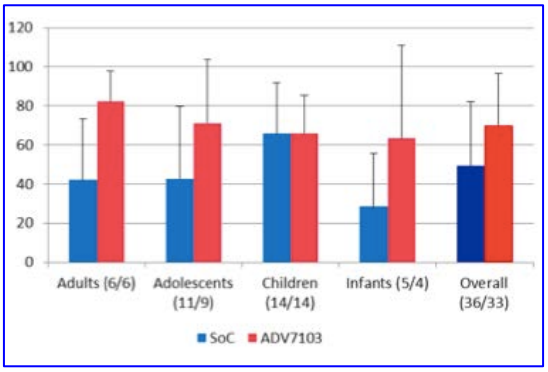
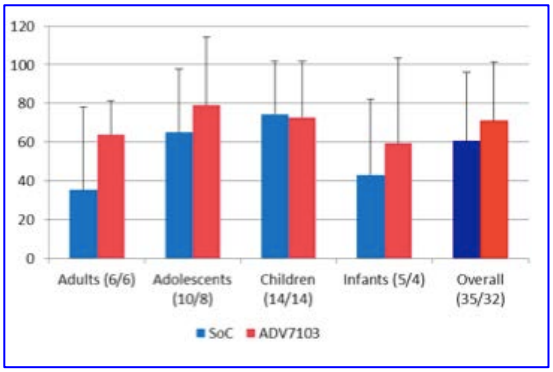


Tableau 10.2 Ease of administration



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.

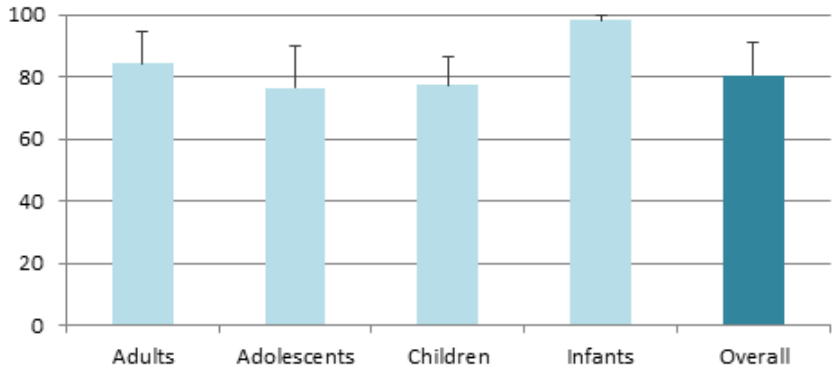
Tableau 10 : Effets indésirables gastro-intestinaux déclarés lors de l'étude B21CS

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'âges.



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B22CS

Sur le plan règlementaire, 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 évènements indésirables pendant toute la durée de l'étude, incluant l'incidence et la sévérité des évènements 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 que tous les patients aient atteint la visite à 6 mois ont été présentés lors du meeting 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 variait 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 feront l'objet de publications à l'attention de la communauté médicale.

ADV7103 : stratégie règlementaire

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 anticipe une opinion du CHMP (Comité du médicament) de l'EMA au second semestre 2020.

Ceci pourrait conduire à un lancement commercial en Europe en 2021 sous réserve de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission Européenne.

Suite aux 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 Nominative à certains patients en France, Suède et Danemark.

La Société a également 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, suite à 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.

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 les Etats-Unis représentent un marché important en termes de nombre de patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale et constituent pour ADV7103 la poursuite naturelle de son développement. Advicenne a initié des travaux préparatoires pour lancer une étude clinique pivotale de phase III aux Etats-Unis et au Canada en 2018. Démarrer l'étude pivot requiert l'accord préalable de l'autorité compétente du pays où sont situés les centres investigateurs sur le protocole de l'étude clinique et sur la qualité du produit à l'essai. Une étude clinique pivotale est une étude nécessaire et suffisante avec les données disponibles notamment de sécurité pour déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché sur un territoire.

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 3ème trimestre 2017 avec l'autorité de santé règlementaire aux Etats-Unis (FDA). Au cours de la réunion EOPII meeting (*End-of-Phase II meeting*), plusieurs aspects du programme clinique d'ADV7103 ont été abordés, dont : le placebo comme comparateur/design général de l'étude (contrairement à l'étude européenne, comparée au standard(s) de traitement), le critère primaire d'efficacité, la population concernée principalement pédiatrique et le nombre de patients, environ une quarantaine.

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.

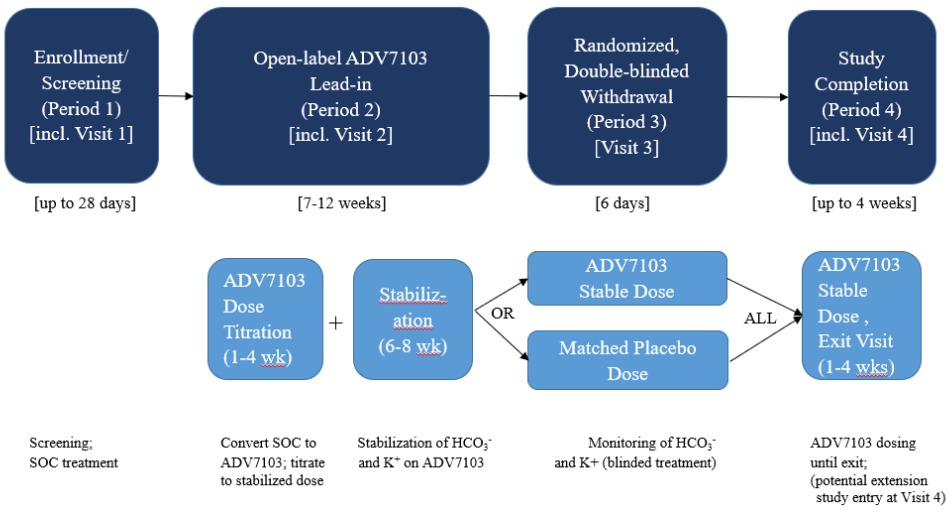
ARENA-2 est une étude clinique pivot de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle qui devrait inclure environ 40 patients aux Etats-Unis et au Canada. La puissance statistique de cette étude est de 90%. L'objectif principal est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ADV7103 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 Société anticipe une durée de recrutement comprise entre 16 et 20 mois car 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 intégrés 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.

Dépendant de la vitesse de recrutement des patients, Advicenne estime que le développement aux Etats-Unis de ADV103 pourrait permettre de viser une mise sur le marché à horizon 2022 et évaluera les opportunités de partenariat aux différentes étapes clé du programme de développement clinique dans l'acidose tubulaire rénale distale.

Un dossier de demande de désignation maladie orpheline pour ADV7103 dans l'ATRd a été déposé auprès de la FDA. Une décision est attendue en 2019 ou début 2020.

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 récidive 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.

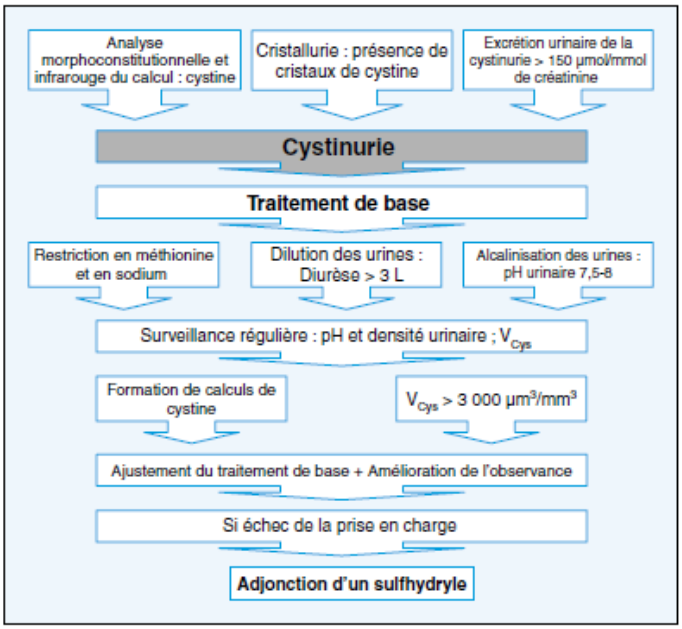
En dehors du régime alimentaire (limitation des aliments riches en méthionine), l'objectif du traitement est de maintenir les urines sous-saturées pour la cystine. Pour cela il faut :

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 sulfhydryles (thiols).

Figure 11 : Algorithme de diagnostic et traitement de la cystinurie

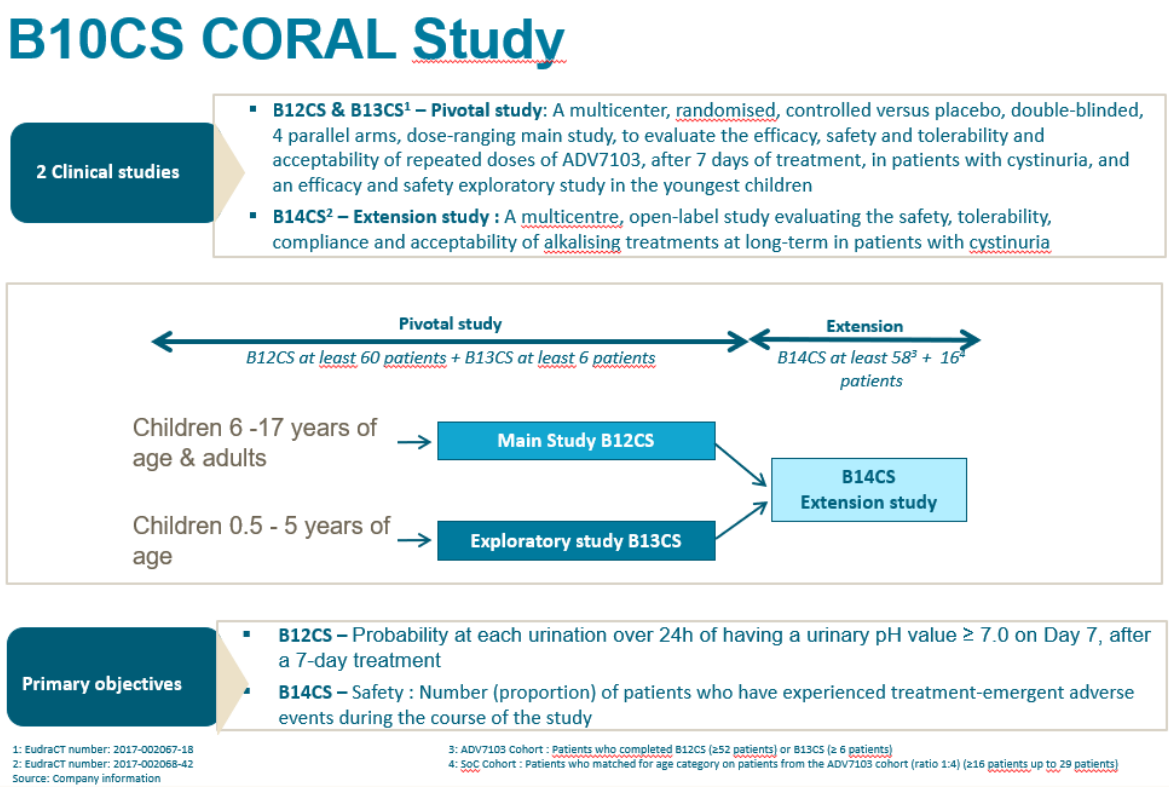


Source : Publication H. Bouzidi et M. Daudon, Ann Biol Clin, vol. 65, n° 5, septembre-octobre 2007

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 208 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 aout 2018. Le programme clinique intitulé CORAL inclus, tout comme pour la ATRd, plusieurs études : l'étude principale B12CS et B13CS (cette étude ne concerne que les jeunes enfants âgés de 6 mois à 5 ans inclu) 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. La fin du recrutement est attendue pour 2020. Cette étude sera menée uniquement en Europe. Advicenne anticipe le recrutement d'environ 70 à 80 patients, dont des patients pédiatriques. Le recrutement s'effectuera dans 3 ou 4 pays et comprendra environ 18 centres investigateurs.



Source : Advicenne

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.

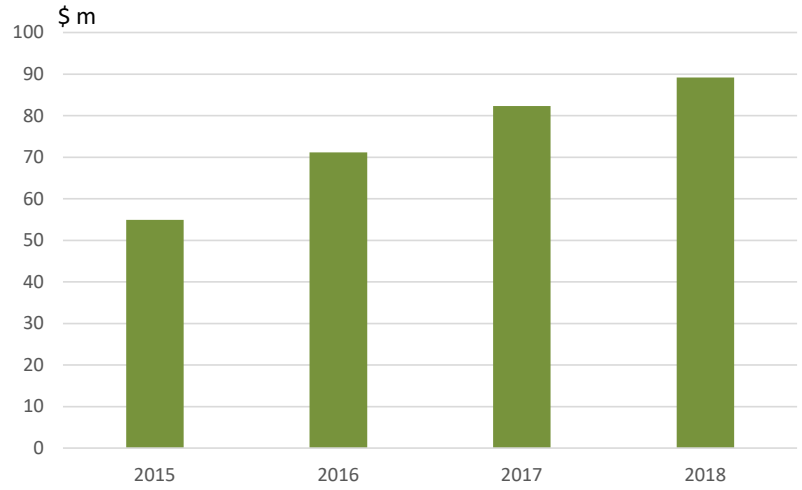
La Société entend soumettre auprès de la FDA un dossier pour obtenir la désignation maladie orpheline pour ADV7103 dans le traitement de la cystinurie en 2019.

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 à partir de 2020.

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 2ème ligne, soit après l'échec des agents alcalinisants utilisés en traitement de 1ère 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 déployée une force de vente de 16 personnes qui fut étendue au 1er juillet 2015 à 24 vendeurs (ou « *reps* »). En 2018 le chiffre d'affaires de Thiola ® a progressé de 8,34% à $ 89,2m contre $ 82,3m en 2017. Sur le premier semestre 2019, le chiffre d'affaires de Thiola® a atteint les $ 45m. 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 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.

Figure 12 : Evolution du chiffre d'affaires annuel de Thiola®



Source : Rapports annuels (10K soumis à la SEC) de Retrophin

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 récidive 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 sont un facteur limitant 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 n'est pas adaptée 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 2ème ligne), on trouve une molécule en développement appartenant aux dérivés thiols (proches de Thiola®/Acadione®) : le 7 février 2017, la société Revive Therapeutics a annoncé l'initiation d'une étude de phase 2 avec son produit REV-004 (bucillamine) dans la cystinurie. Lors de cette étude, 30 patients devraient être recrutés et la durée de traitement va être de 7 jours avec un suivi de tolérance de 7 jours.

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 produits thérapeutiques

La Société a également 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 Likozam® (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. Le produit a été lancé commercialement par Primex dans certains pays dont le Royaume-Uni. De plus, pour faciliter l'accès d'ADV6209 (Ozalin®) dans certains territoires, Primex a signé des accords avec des distributeurs locaux comme par exemple POA Pharma (Danemark, Finlande, Norvège, Suède), Nordic Pharma (France) ou Sintetica pour le Royaume-Uni.

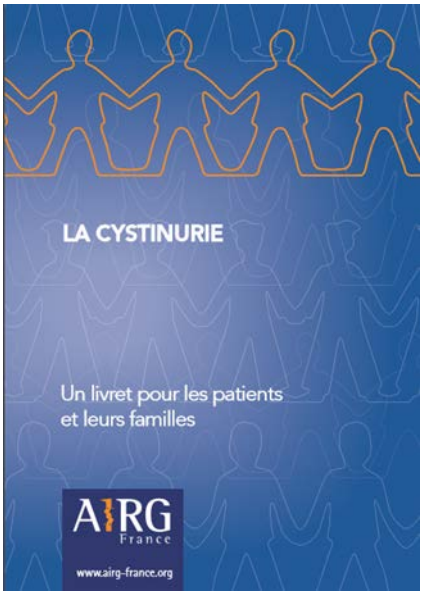
Advicenne dispose depuis 2013 d'un statut d'établissement pharmaceutique lui permettant de distribuer les médicaments sous licence et de déposer des dossiers d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) offrant un accès plus précoce au marché et de commercialiser les produits de son portefeuille en France.

L'ambition d'Advicenne est de devenir une société biopharmaceutique leader dans le développement, et la commercialisation de traitements pour les maladies néphrologiques. Dans la perspective de la mise sur le marché d'ADV7103, en raison du faible nombre et de la spécificité des prescripteurs dans ses marchés cibles, Advicenne entend mettre en place une structure commerciale afin de commercialiser seule ADV7103.

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 candidats-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. 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.

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.

Par 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 pursuit en 2017/2018 sous différentes formes.



La Société a conclus 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.

Vente directe

La Société a décidé de développer ses ventes en direct sur un certain nombre de territoires clés. La Société, via notamment ses études cliniques, a commencé à tisser des liens stratégiques avec ses premiers utilisateurs. En effet, les leaders d'opinions occupent un rôle clé dans la validation et la promotion des valeurs uniques du produit. Cette force de vente directe alliera la connaissance parfaite du produit et une implication totale à la promotion, et devrait permettre ainsi à la Société de bénéficier d'une progression optimale de ses ventes.

Advicenne va poursuivre ses travaux de modélisation (études de marché) afin d'optimiser sa stratégie commerciale pour permettre le lancement commercial d'ADV7103 peu de temps après l'obtention de son AMM.

Suite à l'obtention de l'AMM, la Société envisage de lancer initialement ADV7103 en Allemagne et au Royaume-Uni. La Société prévoit par la suite des phases de lancements commerciaux échelonnés dans le temps qui seront conditionnées à l'obtention du prix/remboursement.

La Société compte accroitre rapidement ses effectifs commerciaux dans les 5 pays européens majeurs : France, Espagne, Italie, Grande-Bretagne et Allemagne. Selon les estimations de la Société, le nombre de centres hospitaliers de néphro-pédiatrie et de centres experts traitant les maladies rares rénales varie entre 15 au Royaume-Uni et 46 en Allemagne ; le nombre de néphrologues « adultes » et d'urologues hospitaliers prenant en charge ces pathologies est aussi très limité (entre 200 et 500 dans chacun des pays ciblés).

Le nombre de prescripteurs d'ADV7103 pour les deux indications étant assez limité, une force de vente légère de 4 à 6 commerciaux par pays européens ciblés est envisagée, soit au total une petite structure d'une dizaine de personnes par pays, qui intègrera également toutes les fonctions support (médicale, réglementaire, marketing, finance, logistique).

La combinaison de ces expertises constitue un facteur clef de la réussite de la Société dans le secteur des maladies rares en néphrologie et contribue activement aux développements de la Société.

Afin de mettre à disposition de tous les praticiens sa spécialité ADV7103, la stratégie commerciale de la Société repose sur 2 approches complémentaires.

En Europe, la Société vendra ses produits via une combinaison de :

- forces de ventes directes sur les 5 pays majeurs en Europe (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne), et

- de distributeurs : la Société entend négocier des contrats de distribution dans les autres grands pays européens.

Aux Etats-Unis, la Société pourra faire la distribution en direct avec une force de vente propre ou conclure un partenariat. A ce jour, aucune décision n'a été retenu.

Distribution

Dans le cadre de son expansion commerciale, la Société entend s'appuyer également sur un réseau de distributeurs couvrant des zones moins stratégiques (Europe, Moyen-Orient, Australie ou Asies) mais ayant la capacité de vendre les produits développés par Advicenne.

En dehors des 5 pays majeurs en Europe, 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.

Les partenaires sont généralement sélectionnés en fonction de leur implantation sur le marché de la néphrologie et/ou des indications orphelines, de leur capacité à enregistrer le produit le cas échéant, de vendre des produits innovants et de leur organisation en matière de négociation prix/remboursement. 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), et 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.

L'animation de ce réseau sera de la responsabilité du Directeur des Ventes, qui sera en contact constant et régulier avec chaque responsable. Il établira en accord avec les partenaires le prévisionnel des ventes et fournira le soutien nécessaire à chaque équipe (formation, déplacement, visites de site : hôpitaux). Il lui arrivera fréquemment de se déplacer avec le distributeur pour rencontrer les prescripteurs et l'aider ainsi à convaincre les médecins de prescrire ADV7103.

Par ailleurs, en plus de ses actions courantes de vente, la Société s'assurera de fournir une visibilité optimum et systématique de son produit, quel que soit la zone et le réseau couverts, vecteur de croissance de la Société.

Etats-Unis d'Amérique

Les États-Unis représentent le plus grand marché au monde en valeur. La décision d'aborder en direct ou non ce marché est donc stratégique, mais reste toujours ouverte. . A l'heure actuelle la Société a déjà recruté deux personnes qui sont basées aux Etats-Unis et qui sont uniquement en charge de superviser les activités cliniques et règlementaires

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 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 leurs 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	. Exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH) . Traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère.	. 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	. Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn)	. Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Crohn)	« Indispensable »
Béthanéchol	Comprimé de 1 mg	. Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles	. Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles	« Indispensable »
Bétaxolol	Gélule de 0,5 mg à 8,75 mg	. Hypertension artérielle et traitement préventif des crises d'angine de poitrine survenant à l'effort . Test au betaxolol (test de stimulation endocrinien) permettant de connaitre la réponse de l'antéhypophyse pour la sécrétion d'hormone de croissance	. Exploration de l'axe somatotrope chez l'enfant	« Indispensable »
Bicarbonate de sodium	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	. 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 aigues et chroniques . Insuffisance rénale chronique . Acidose métabolique (disfonctionnement rénal, dialyse) . Tubulopathie : perte de sodium et/ou bicarbonate	. 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'EMEA 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 (EMEA-001357-PIP01-12 & EMEA-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 candidats-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 lui offrant une protection de marché.

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 ou Genzyme (groupe Sanofi) se sont également développées avec succès autour de ce modèle de maladies orphelines.

L'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour les médicaments orphelins n'a cessé de croitre depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de ce type de médicaments. Le nombre de transactions, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat impliquant les groupes pharmaceutiques, a augmenté en particulier depuis 2010. A titre illustratif, Sanofi a accédé à ce marché en février 2011 avec l'acquisition de Genzyme, une des premières sociétés à avoir organisé son *business model* autour des maladies orphelines, en commercialisant notamment Cerezyme® et Fabrazyme®. Plus récemment, en 2018 Alexion a ainsi racheté la société suédoise Wilson Therapeutics pour 855m$ afin d'acquérir les droits sur WTX101son produit en phase dans la maladie de Wilson.

Cette tendance a également été observée avec les acteurs de taille moyenne. Ainsi en 2007, le groupe italien Recordati a poursuivi son expansion européenne avec le rachat pour 135 millions d'euros du spécialiste des médicaments orphelin Orphan Europe. En 2009 la société suédoise Biovitrum a pris le contrôle de Swedish Orphan pour 3,5 milliards de couronnes suédoises (500 millions de dollars).

5.2.3 La néphrologie

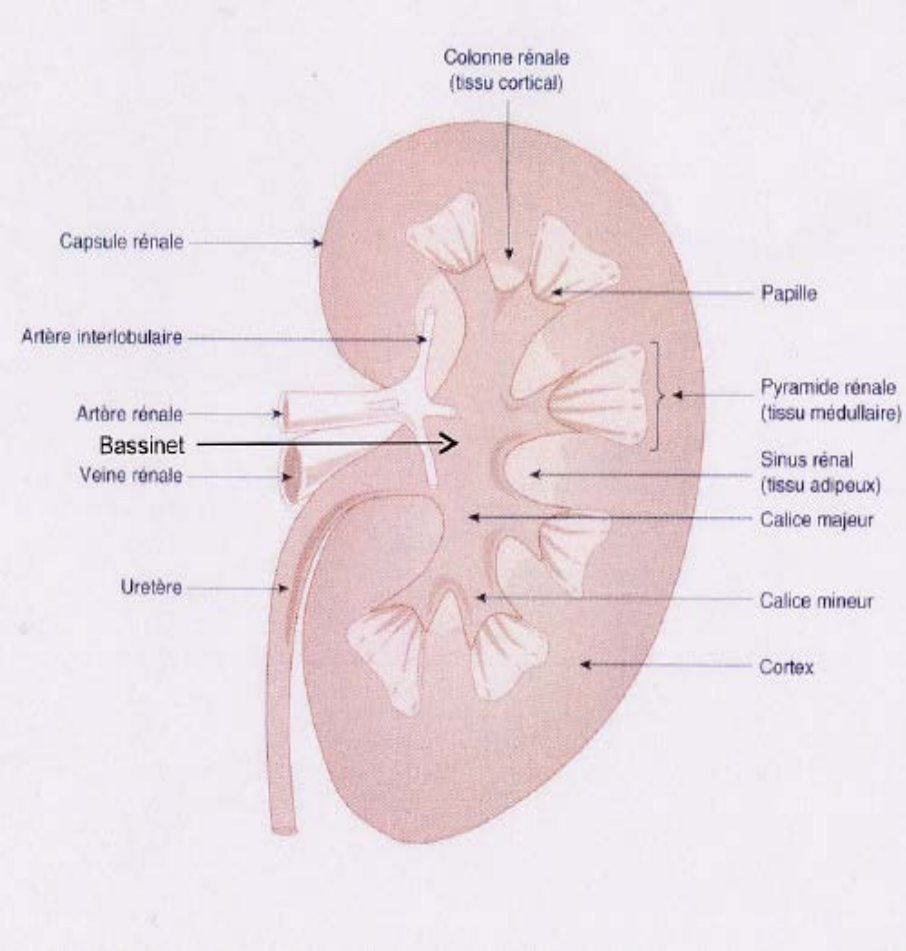
Advicenne est une société pharmaceutique qui se concentre notamment sur le développement de nouveaux candidats-médicaments contre certaines maladies rares en néphrologie, spécialité médicale visant à prévenir, diagnostiquer et soigner les maladies des reins.

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, 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 1 700 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 foncée, 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.

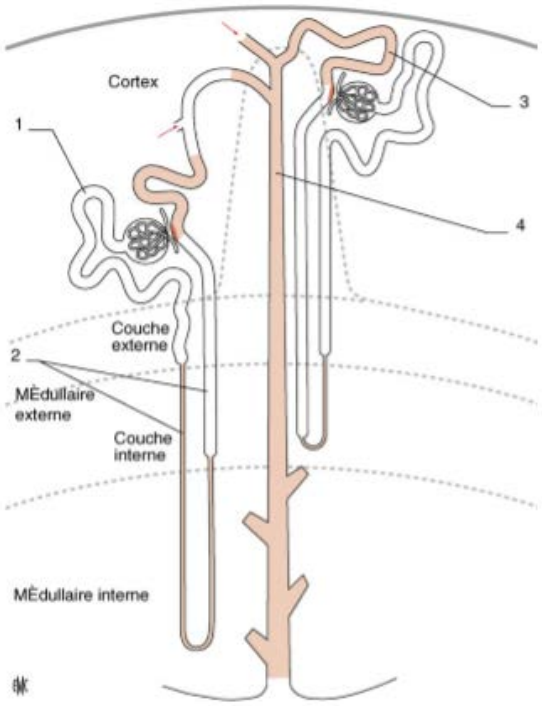
Le rôle du glomérule est de former l'urine primitive via une filtration. La formation de l'urine commence par la filtration d'un volume proche de 180 litres par 24 heures (178 litres sont réabsorbés alors que 2 litres sont éliminés par jour sous forme d'urine), dont la composition est très proche de 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



1 : tube proximal
2 : anse de Henle
3 : tubule contourné distal
4 : tube collecteur

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

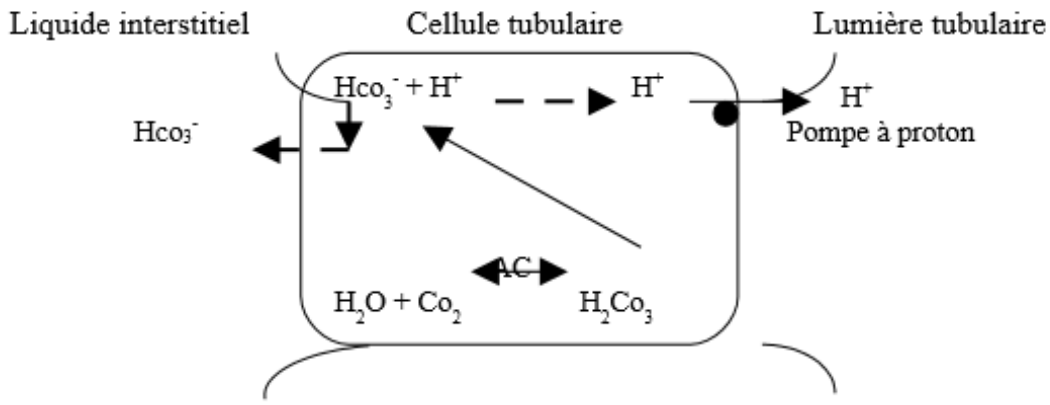
Certaines maladies rénales touchent principalement le néphron. Parmi celles-ci, on trouve :

- 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 (NH4+) : les protons (H+) se liant au NH3.

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 $HCO3^-$.

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 suite à une autre pathologie ou à des traitements.

Dans ce groupe de pathologies, on trouve également la cystinose, une maladie rare, héréditaire, à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes à l'origine d'une accumulation de cristaux de cystine dans les lysosomes des cellules de différents organes et tissus. Sans traitement spécifique, la maladie évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. Il s'agit dune maladie grave, d'évolution chronique vers le décès généralement avant trente ans, par insuffisance rénale terminale, si les patients ne sont pas traités.

La société Raptor Pharmaceuticals, basée aux Etats-Unis, a suivi une approche comparable à celle d'Advicenne en termes de stratégie clinique. Cette société, acquise en septembre 2016 par Horizon Pharma pour 800 millions de dollars, a développé Procysbi®, médicament indiqué dans le traitement de la cystinose néphropathique. La cystinose néphropathique est une maladie très rare qui, selon les chiffres donnés par Raptor, toucherait 2000 personnes dans le monde dont 500 aux Etats-Unis. Le rapport de la Commission de la Transparence de la HAS mentionne autour de 200 patients en France.

Procysbi® est un médicament à base de cystéamine sous forme de bitartrate. Une autre spécialité à base de bitartrate de cystéamine, Cystagon®, est autorisée dans la même indication et agréée aux collectivités depuis 1998. Elle se présente sous forme de gélules à libération immédiate nécessitant une prise toutes les 6 heures. Procysbi® est une nouvelle formulation développée afin d'améliorer l'observance du traitement, en particulier chez l'enfant. Procysbi® a été approuvé par la FDA américaine en avril 2013 et en Europe par la Commission Européenne en septembre 2013 (après avis positif du CHMP de l'EMA en Juin 2013). Procysbi® avait obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis (en octobre 2006) et en Europe (en septembre 2010). En août 2015, Raptor a obtenu auprès de la FDA une extension d'indication pour Procysbi afin de traiter les enfants de 2 à 6 ans.

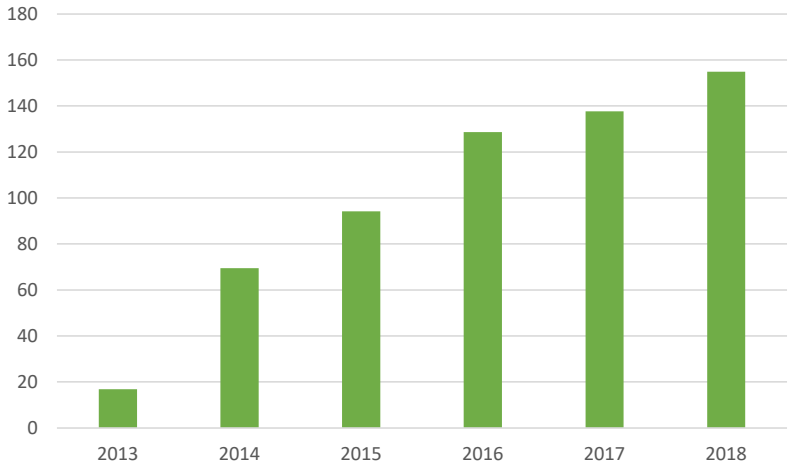
Procysbi® est une spécialité hybride de Cystagon®, qui se différencie par sa formulation galénique : cette nouvelle spécialité se présente sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes (une prise toutes les 12 heures). Les gélules sont dosées à 25 et 75 mg de cystéamine, soit deux fois moins que les gélules de Cystagon®. Cette nouvelle formulation a été développée pour améliorer l'observance du traitement, en particulier chez l'enfant.

L'AMM de Procysbi® repose sur les données cliniques obtenues au cours d'une étude clinique de phase III, contrôlée par rapport au bitartrate de cystéamine à libération immédiate (étude RP103-03), dont l'objectif était de comparer l'efficacité des deux formulations sur le maintien du taux de cystine intra-leucocytaire chez des adultes et des enfants de plus de 6 ans atteints de cystinose néphropathique. Au total, 44 patients ont été inclus dans l'étude dont 43 ont été randomisés pour recevoir une des deux séquences de traitement. Une phase de suivi qui avait pour principal objectif d'évaluer la tolérance à long terme a également été menée avec Procysbi®.

Raptor Pharmaceuticals a lancé commercialement Procysbi® aux Etats-Unis en juin 2013.

La dose recommandée de Procysbi® dépend du poids du patient et de sa surface corporelle. Il est donc difficile de donner un coût annuel de traitement mais on peut estimer un coût moyen annuel aux Etats-Unis de l'ordre de 250 000$ par patient. L'adoption de Procysbi® aux Etats-Unis a été rapide puisque moins de deux ans après son lancement commercial, le chiffre d'affaire de Procysbi® approchait les 100 millions de dollars.

Figure 6 : Evolution du CA annuel de Procysbi® depuis son lancement commercial



Source : Rapports annuels (10K soumis à la SEC) de Raptor Pharmaceuticals et Horizon Pharma

5.2.4 La neurologie

Le Président-Directeur Général de la Société, le docteur Luc-André Granier, possède une expertise importante dans le domaine de la neurologie ayant travaillé auparavant pour le laboratoire pharmaceutique américain Eli Lilly (qui a développé le Prozac® (anti-dépresseur) ou le Zyprexa® (traitement de la schizophrénie)). Le docteur Luc-André Granier a notamment travaillé au cours de sa carrière sur un blockbuster, le Cymbalta®, un anti-dépresseur ayant réalisé des ventes de 930,5 millions de dollars USD en 2016 et de 1027,6 millions de dollars USD en 2015.

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 a ainsi décidé de répondre à ces demandes et de construire un portefeuille-produit en neurologie au travers :

- d'accords de « *licence in* » 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 lévétiracetam (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 1er 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 1er 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. La Société commercialise par elle-même le produit grâce à 4 visiteurs médicaux auprès des neuropédiatres.

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 (Groupe Perrigo, http://www.perrigo.com) 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 ayant 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.

En tant que médicament hybride de Frisium® qui est l'équivalent d'Urbanyl® en France, 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 ADV6209 (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, déprimen t 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.

ADV6209 est une formulation de midazolam spécifiquement formulée 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 autre 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.

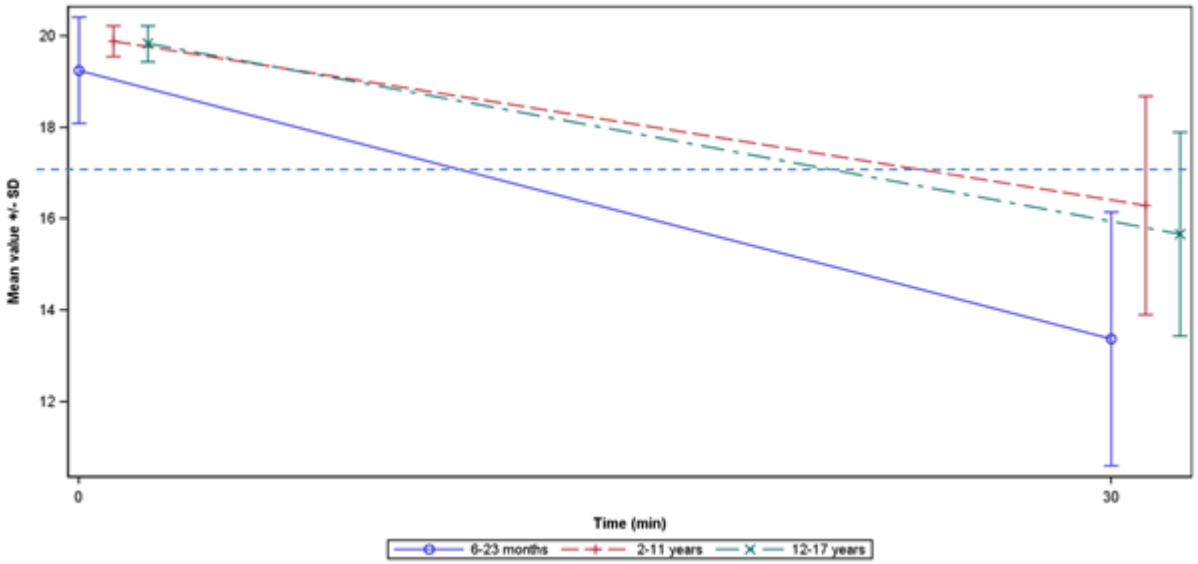
Advicenne a initié le développement clinique d'ADV6209 en 2012 avec la conduite d'une étude de phase I (étude D01CS) chez 12 adultes volontaires sains. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et la sécurité d'emploi d'ADV6209 par voie orale et la biodisponibilité absolue contre la molécule de référence : Hypnovel® administrée par voie IV. Les résultats ont montré une concentration similaire en midazolam et de son métabolite équipotent 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≤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 sédative de l'ADV6209 30 minutes post dose et mesurée par l'échelle de sédation OAA/S



Source : Advicenne

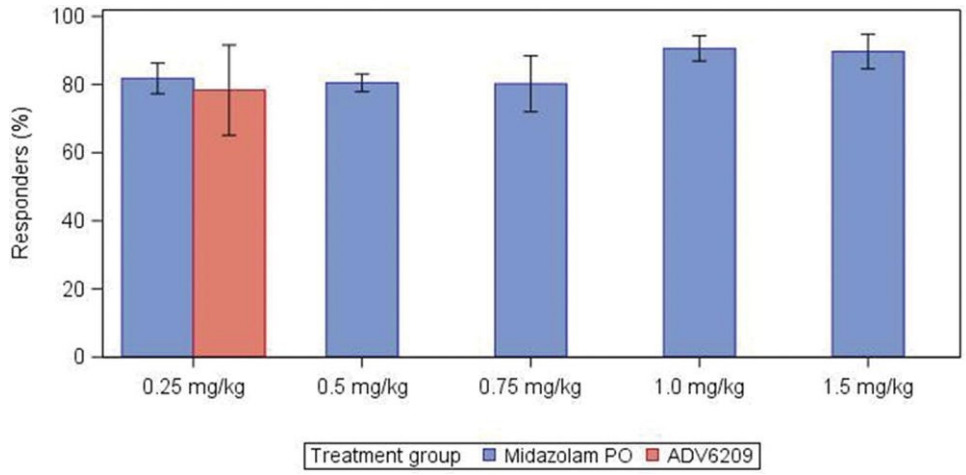
Lors d'un examen réalisé 10 minutes après l'administration d'ADV6209, 94,4% des enfants ne pleuraient plus (absence de larmes et cris), et on constate l'absence de vomissement et nausées chez 97,2% des enfants. Ces résultats confirment la bonne tolérance et l'acceptabilité d'ADV6209 par l'enfant.

Les résultats de cette étude ont été présentés par la Société sous la forme d'un poster lors du 16ème 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 clinque 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.

Le développement clinique d'ADV6209 est finalisé et la procédure d'enregistrement décentralisé, initiée en Novembre 2016 en France, UK, Italie, Pays-Bas, Norvège, Suède, Finlande a abouti à l'obtention de la première notification positive en septembre 2018. Depuis l'obtention de l'AMM le produit a été lancé dans deux pays européen : le Royaume-Uni et les Pays-Bas. En France Ozalin a obtenu un SMR important et un ASMR V en novembre 2019.

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'unversement suite à 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 dûs à Advicenne. Selon les termes de l'accord, le montant total pourrait atteindre plusieurs dizaines de millions d'euros.

Bien avant l'obtention de l'AMM, Primex Pharmaceuticals avait initié des activités de pré-lancement. La Société avait ainsi organisé un symposium lors congrès mondial d'Anesthésiologie qui s'est tenu en septembre 2016 à Hong-Kong et lors du congrès de la Société Européenne d'Anesthésie (*European Society of Anesthesiology*) qui s'est tenu en juin 2017 à Genève. Le titre du symposium était le suivant : « *Current challenges in paediatric sedation* ». Trois experts allemands, Dr Karin Becke (Nuremberg), Dr Claudia Höhne (Leipzig) et Mr. Michael Brackhahn (Hanovre), ont abordé la sédation en pédiatrie et notamment l'intérêt d'ADV6209.

5.3 Evènements 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 (Projet KIEKIDS).

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 concommittente d'un montant de 27 millions d'euros.

2018 Nomination du Docteur Linda Law en tant que Vice-Présidente Développement clinique et des affaires médicales aux États-Unis.

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 du conseil d'administration et Paul Michalet comme directeur général délégué finance et 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.019

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).

Succès de la 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.

5.4 Stratégie et objectifs

La Société est une société pharmaceutique complètement intégré avec comme 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 dans la ATRd en Europe dès obtention de l'AMM
- Commercialisation du candidat médicament ADV7103 dans la ATRd en direct en Allemagne, Espagne, France, Italie, au Royaume-Uni, et en partenariat dans les autres pays Européens
- Dépôt du dossier d'AMM d'ADV7103 dans la cystinurie à l'issue des résultats positifs de l'étude clinique pivot de phase III en cours pour le candidat médicament ADV7103 en Europe.,
- Finalisation de l'étude clinique pour le candidat médicament ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis, en vu d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.
- Commercialisation en direct ou avec un partenariat aux Etats-Unis pour le candidat médicament ADV7103, selon les opportunités et la création de valeur ;
- Développement de nouveaux produits

5.5 Dépendance du Groupe

Néant – La Société ne fait pas partie d'un Groupe.

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, le dossier d'enregistrement auprès de l'agence règlementaire européenne a été soumis cette année. L'objectif de cette étude visait à en évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'acceptabilité par rapport au standard de traitement. 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.

- **ADV7103 a un potentiel commercial important dans l'ATRd et la cystinurie :** ADV7103 a obtenu en Europe en juin 2017 la désignation de médicament orphelin dans l'indication de l'ATRd, une pathologie orpheline pour laquelle il n'existe pas de traitement ayant reçu une AMM. Se présentant sous la forme de mini-comprimés de très petite taille particulièrement bien adaptée aux enfants ainsi qu'aux adultes pour une utilisation tout au long de la vie. Il devrait être le premier médicament enregistré en Europe dans cette indication. 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 (une soumission est en cours dans un 3ème pays européen avec une opinion attendue au 3ème trimestre 2019). En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu en Europe la désignation de médicament orphelin dans cette deuxième indication, la 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, à l'inverse des sociétés de biotechnologie qui disposent d'une technologie dont elles s'efforcent d'identifier le besoin médical auxquels elles peuvent répondre. 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 ou *Key Opinion Leader* (KOL) 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 pour les enfants, puis sa cession en 2016 au laboratoire Primex Pharmaceuticals. D'autres médicaments (Levidcen® et Likozam®) 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 candidats-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, Pierre Cochat, 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 aux cours des trois 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 états financiers 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 2015	**22**	**22**
Augmentations de l'exercice	1	1
Diminutions de l'exercice	-2	-2
Situation au 31 décembre 2016	**20**	**20**
Augmentations de l'exercice	3	3
Situation au 31 décembre 2017	**23**	**23**
Augmentations de l'exercice	2	2
Situation au 31 décembre 2018	**25**	**25**

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 états financiers établis en normes IFRS figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2015	**518**	**95**	**-**	**613**
Augmentations de l'exercice		23		23
Diminutions de l'exercice		-2		-2
Situation au 31 décembre 2016	**518**	**116**	**-**	**634**
Augmentations de l'exercice		32		32
Diminutions de l'exercice	-72	-6		-78
Situation au 31 décembre 2017	**446**	**142**	**-**	**588**
Augmentations de l'exercice	65	47	27	140
Diminutions de l'exercice		-12		-12
Situation au 31 décembre 2018	**511**	**177**	**27**	**716**

Les investissements financiers sont principalement constitués de garanties (9K€ au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017 et 6K€ au 31 décembre 2016). Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.3 de l'annexe aux états financiers établis en normes IFRS figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

Les actifs financiers courants d'un montant de 170K€ au 31 décembre 2018 et de 300K€ au 31 décembre 2017, 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 mise a disposition dans le cadre du contrat de liquidité était de 300K€ au démarrage du contrat en décembre 2017, et a été augmenté de 100K€ en avril 2018.

5.7.2 Investissements en cours et futurs

La Société s'est engagée début juillet 2019 à acquérir une machine de packaging réalisée sur mesure et implantée sur le site de production d'Elaiapharm afin de permettre un packaging primaire de son produit ADV7103 à l'échelle industrielle sur le site de production et réduire les coûts de revient. La construction, livraison et qualification de cette machine se déroulera sur une période d'environs 18 à 24 mois. Le cout de la machine, incluant le processus de qualification est de l'ordre de 2,5M€.

5.7.3 Questions environnementales

Néant

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Description sommaire du Groupe

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société ne détient aucune filiale ou participation.

6.1.1 Participations

Néant.

6.2 Liste des filiales importantes de la Société

Néant.

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 individuels de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2018, 2017 et 2016 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 2018 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel, concernant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016, et

- Les comptes individuels semestriels résumés établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*) pour les périodes du 1er janvier au 30 juin 2019, 2018 et 2017, figurant à la section 18.2 du Document d'Enregistrement Universel, concernant la période du 1er janvier au 30 juin 2019 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel, concernant les périodes du 1er janvier au 30 juin 2017 et 2016.

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 financé, depuis sa création, par :

- des levées de fonds successives pour un montant total de 0,9M€ 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 2,5M€, 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 27M€ lors de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ;

- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;

- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO, ISI, FP7 ; et

- un accord de financement de 20 M€ avec la Banque Européenne d'Investissement.

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 actuellement en cours d'enregistrement 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.

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 60% 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 recourir à une force de vente en direct dans 5 pays européens, et s'appuyer sur des distributeurs pour d'autres territoires.

Au30 juin 2019, la Société employait 32 salariés dont 19 affectés à la recherche & développement.

7.1.2 Les indicateurs clés de performance

Pour 2019, l'activité principale d'Advicenne reste le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire d'ADV7103, notamment la préparation et dépôt du dossier technique en vue de l'obtention d'une AMM du produit, ainsi que le bon déroulement des études cliniques en cours en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique.

Bien que le principal produit de la Société, ADV7103 n'est pas encore en phase commerciale, cette dernière dispose d'ores et déjà d'une force de vente en France, visant les neurologues, afin de promouvoir auprès des neurologues ses deux premiers produits sous licence, Likozam et le Levidcen.

En 2018, la Société a réalisé en France ses premières ventes d'ADV7103 sous ATU nominative, et la croissance se poursuit en 2019

La Société considère que sa performance se mesure :

- A la réussite de ses études cliniques, avec les résultats positifs des études B21CS et B22CS concernant l'ADV7103,
- La constitution et dépôt du dossier d'AMM pour ADV7103 dans l'ATRd,
- L'obtention de l'AMM pour Ozalin,
- L'obtention de la désignation de médicament orphelin en Europe pour ADV7103 dans l'ATRd et la cystinurie, et
- L'obtention des autorisations pour initier de nouvelles études.

7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société

La Société a prévu de continuer l'avancement de ses programmes de développement en cours.

Pour ADV7103, un dossier d'AMM dans l'indication dRTA a été déposé en Europe, et la phase commerciale est en cours de préparation, notamment dans 5 pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni) avec la mise en place des structures de terrain et des activités d'accès au marché.

Le déploiement de la production industrielle d'ADV7103 est en cours en partenariat avec Elaiapharm. la Société considérant que cette production pourra raisonnablement être opérationnelle pour la commercialisation.

Les premiers patients sont évalués et recrutés en Europe pour la phase III d'ADV7103 dans la cystinurie, et aux Etats Unis pour la dRTA. L'inclusion de ces patients se poursuivra en 2020.

La Société entend soumettre une demande de désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans l'ATRd et dans la cystinurie aux Etats Unis.

7.2 Résultats d'exploitation

7.2.1 Facteurs importants influant sensiblement sur 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 restent peu significatives 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 aout 2018.

- Les revenues des partenariats sont composées 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. Le démarrage 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 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Chiffre d'affaires	963	557	268	757	438	249
Revenu des partenariats	5 000	1 091	909	-	-	545
Autres produits de l'activité	961	924	716	369	475	431
Produits des activités courantes	**6 924**	**2 572**	**1 893**	**1 125**	**913**	**1 225**
Charges opérationnelles	-12 216	-8 546	-5 062	-7 901	-4 887	-3 500
Résultat opérationnel	**-5 292**	**-5 974**	**-3 168**	**-6 776**	**-3 974**	**-2 275**
Résultat Net	**-5 015**	**-6 048**	**-3 574**	**-6 806**	**-3 764**	**-2 337**

Le résultat opérationnel 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 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Chiffre d'affaires	963	557	268	757	438	249
Revenu des partenariats	5 000	1 091	909			545
Autres produits de l'activité	961	924	716	369	475	431
Produits des activités courantes	**6 924**	**2 572**	**1 894**	**1 125**	**913**	**1 225**

Le chiffre d'affaire atteint 963K€ en 2018 comparé à 557K€ en 2017. Les ventes de Likozam et Levidcen, produits pris en licence, sont en hausse de 66%. En 2018, les premières ventes d'ADV7103 sous un statut d'ATU nominative ont été réalisées en France.

Au 30 juin 2019, le chiffre d'affaire atteint 757K€ comparé à 438K€ à fin juin 2017. La hausse est liée à la croissance de Likozam et Levidcen, ainsi que les ventes de ADV7103 en France. Au premier semestre 2017 aucune vente de ADV7103 en France n'avait été enregistrée. 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 5M€ a été comptabilisé, dont 2M€ avait été encaissée à la signature du contrat en 2016, et 3M€ lié au deuxième paiement d'étape, encaissé 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.

Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles sont composées des couts 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 3.670K€ en 2018 par rapport à 2017. La hausse est directement liée à l'activité de la Société, et notamment à la mise en place des études cliniques pour ADV7103.

A fin juin 2019, les charges opérationnelles s'élèvent à 7.901K€ par rapport à 4.887K€ pour le premier semestre de 2018.

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Coût des marchandises vendues	-474	-314	-99	-334	-214	-114
Frais de recherche et développement	-7 218	-4 955	-3 317	-3 948	-2 909	-2 233
Frais de commercialisation et de marketing	-2 220	-1 496	-671	-1 960	-949	-620
Frais de structure et généraux	-2 304	-1 781	-974	-1 659	-814	-533
Charges opérationnelles	**-12 216**	**-8 546**	**-5 062**	**-7 901**	**-4 887**	**-3 500**

L'augmentation des couts des marchandises vendues résulte de l'augmentation du chiffre d'affaires.

L'augmentation des frais de recherche et de développement pour un montant de 2.263K€ en 2018 par rapport à 2017 est imputable à la mise en place de l'étude clinique de phase II/III aux Etats-Unis avec ADV7103 dans la première indication la dRTA, ainsi qu'au démarrage de l'étude clinique de phase III en Europe avec ADV7103 dans une deuxième indication, la cystinurie.

La hausse de 1.039K€ au premier semestre 2019 des frais de recherche et développement est lié à l'initiation de l'étude clinique au Etats Unis (ADV7103 dans l'ATRd) qui a été initiée à la fin du premier semestre 2018.

L'augmentation des frais de commercialisation pour un montant de 725K€ en 2018 par rapport à 2017, est liée à la préparation des activités commerciales en Europe en vue du lancement d'ADV7103.

Les frais de commercialisation et de marketing au premier semestre 2019 sont en hausse de 1.011K€. Cette hausse est liée aux activités d'accès au marché dans les 5 pays Européens, ainsi que des études de marché en Europe et aux Etats-Unis.

L'augmentation des frais de structure et généraux d'un montant de 523K€ en 2018 par rapport à 2017 est liée majoritairement aux formalismes applicables aux sociétés cotées et à des activités annexes.

Les frais de structure et généraux sont en hausse de 845K€ pour le premier semestre de 2019 ; cette hausse est liée majoritairement aux formalismes applicables aux sociétés cotées et à des activités annexes, ainsi qu'au renforcement de l'équipe financière avec l'embauche du directeur général délégué finance.

8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir également les notes 7.1.7, 7.1.8 et 7.1.11 de l'annexe aux états financiers établis conformément aux normes IFRS 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 2019.

Periode	Montant brut levés K€	Opération
2007	125 000	inscription initiale
2008	550 000	Augmentation investisseurs prives
2009	180 000	Augmentation investisseurs prives
2010	180 000	Augmentation investisseurs prives
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	Excercice 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 Soridec / 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
au 31 octobre 2019	1 009 308	Augmentation en numéraire - excercice BSA/BSPCE
TOTAL	**57 761 205**	

La Société a reçu depuis sa création un total de 57,8M€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) par le biais de l'apport des fondateurs et de quatre levées de fonds successives et de son introduction en bourse en décembre 2017.

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	TOTAL
Encaissement Avance	136	55		162	353
Remboursement Avance	-136				-136
Encaissement Subvention	274	55	545	134	1 008
Remboursement Subvention trop perçu					-
Avant 2015	**274**	**110**	**545**	**296**	**1 225**
Encaissement Avance		46		340	386
Remboursement Avance		-25			-25
Encaissement Subvention	12	46	413		471
Remboursement Subvention trop perçu					-
Total 2015	**12**	**67**	**413**	**340**	**832**
Encaissement Avance					-
Remboursement Avance					-
Encaissement Subvention					-
Remboursement Subvention trop perçu					-
Total 2016		**-**	**-**	**-**	**-**
Encaissement Avance					-
Remboursement Avance				-391	-391
Encaissement Subvention			178		178
Remboursement Subvention trop perçu				-111	-111
Total 2017		**-**	**178**	**-502**	**-324**
Encaissement Avance					-
Remboursement Avance				-111	-111
Encaissement Subvention				111	111
Remboursement Subvention trop perçu					-
Total 2018		**-**	**-**	**-**	**-**
Encaissement Avance					-
Remboursement Avance					-
Encaissement Subvention					-
Remboursement Subvention trop perçu					-
Total 2019 (6 mois)	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
Subtotal avances remboursables	-	76	-	-	76
Subtotal subventions	286	101	1 136	134	1 657
TOTAL	**286**	**177**	**1 136**	**134**	**1 733**

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 391K€ d'avances remboursables (sur un total

de 502 K€ au 31 décembre 2016) et de 111K€ 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€.

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 4,7M€ au titre du crédit d'impôt recherche depuis sa création en 2006. Le crédit d'impôt recherche dégagé au titre de 2018 s'élève à 821K€. Le CIR au titre de l'année 2018 a été remboursé en juillet 2019.

en (K€)	2019*	2018	2017	2016
CIR au titre 2013				
CIR au titre 2014				
CIR au titre 2015				436
CIR au titre 2016			618	
CIR au titre 2017		870		
CIR au titre 2018	821			
Financement par CIR	**821**	**870**	**618**	**436**

* a été remboursé en juillet 2019

8.1.4 Financement par emprunt

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

en (K€)	montant nominal en K€	Durée	date de début	taux	Restant du au 30 juin 2019
Equipement	72	36 mois	25/06/2012	3,64%	0
Equipement	84	36 mois	30/08/2013	3,64%	0
Equipement	63	36 mois	14/02/2014	3,64%	0
Equipement	191	48 mois	20/11/2015	2,45%	21
Fonds de roulement	500	48 mois	03/04/2017	2,45%	235
Financement par emprunt	**910**				**256**

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 48K€ 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 action 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 financements.

En Juillet 2019, la Société a souscrit un emprunt avec la Banque Européenne d'Investissement pour montant de 20M€, pour financer le développement d'un portefeuille de produit 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 d'un montant de 7,5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société depuis la signature du prêt et non encore utilisée à la date du Présent Document d'Enregistrement Universel, sous réserve en particulier du dépôt par la dernière auprès de l'agence européenne du médicament d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'ADV7103 dans l'indication ATRd;
- 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 détails du contrat d'emprunt se trouvent dans le chapitre 20.4.

A la date du Document d'Enregistrement Universel aucune tranche n'a été tirée.

8.1.5 Engagement hors bilan au 31 décembre 2018

ENGAGEMENTS FINANCIERS (En K€)	31 décembre 2018
Engagements donnés	
Nantissements de fonds de commerce	691
Bail commercial	60
Engagements donnés	**751**
Engagements reçus	**-**
Engagements nets	**751**

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 entrainé de cession d'actifs. Il est précisé qu'à ce titre aucune sureté 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 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Résultat net	-5 015	-6 048	-3 574
Amortissements et provisions	131	186	102
Paiement fondé sur des actions	500	822	92
Autres produits et charges calculés	-111	-62	12
Cout de l'endettement financier net	10	69	407
Capacité d'autofinancement	**-4 484**	**-5 032**	**-2 961**
Incidence de la variation des stocks	-145	129	-116
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	-4 213	-569	-287
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 339	-328	3 431
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**-10 181**	**-5 801**	**67**

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2017 et 2016 se sont élevés à respectivement -10.181K€, -5.801 K€ et 67 K€.

L'impact positif en 2016 est lié au paiement d'étape reçu de Primex Pharmaceuticals, dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 22.2 du Document d'Enregistrement Universel).

Les flux de trésorerie nets issus des activités opérationnelles comprennent une perte nette de 5.015K€ pour 2018, 6.048 K€ pour 2017 et de 3.574 K€ pour 2016. En déduisant de cette perte les charges et les produits calculés de la période (amortissements et dépréciations, charges et produits liés aux instruments de stocks options et assimilés, autres charges et produits relatifs à l'IAS 19 et plus et moins-values de cession, ainsi que le coût de l'endettement financier), la Société enregistre une capacité d'autofinancement négative de respectivement 4.484K€ en 2018, 5.032 K€ en 2017 et 2.961 K€ en 2016. La prise en compte des variations du besoin en fonds de roulement lié à l'activité aboutit à un flux de trésorerie généré par l'activité négatif de 10.181K€ en 2018 et de 5.801 K€ en 2017 et positif de 67 K€ en 2016.

Au 31 décembre 2016, l'incidence positive de la variation des autres dettes est due à hauteur de 3,1 M€ aux encaissements liés au contrat Primex (2 M€ d'avance conditionnée et 1,1 M€ de produits constatés d'avance). Au 31 décembre 2018, la variation des créances clients est lié aux 3M€ de produits liés au paiement d'étape par Primex suite à l'obtention de l'AMM en septembre 2018 pour le produit Ozalin.

Au 30 juin

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Résultat net	-6 806	-3 764	-2 337
Amortissements et provisions	313	108	62
Paiement fondé sur des actions	299	317	224
Autres produits et charges calculés	-139	-111	-
Cout de l'endettement financier	5	2	63
Capacité d'autofinancement	**-6 328**	**-3 448**	**-1 988**
Incidence de la variation des stocks	-165	-193	21
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	1 741	407	-491
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	688	-395	-476
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**-4 064**	**-3 629**	**-2 934**

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les 1er semestres 2019, 2018 et 2017 sont négatifs de respectivement de 4.064K€, 3.629K€ et 2.934 K€.

Au 30 juin 2019 :

- l'incidence positive de la variation des créances est due au paiement d'étape de 3M€ par Primex, partiellement compensé par l'augmentation de créance pour le CIR, et

- l'incidence positive de la variation des dettes est liée à l'augmentation des dettes fournisseurs.

Au 30 juin 2018 :

- l'incidence positive de la variation des créances est due à la diminution de la créance CIR, dont le règlement est intervenu en juin 2018, et

- l'incidence négative de la variation des dettes est liée à la diminution des dettes fournisseurs.

Au 30 juin 2017 :

- l'incidence négative de la variation des créances est due à l'augmentation de la créance de CIR, le règlement de la créance due au titre de l'exercice 2016 n'étant intervenue qu'en juillet 2017, et

- l'incidence négative de la variation des autres dettes et les produits constatés d'avance sont liés au contrat Primex.

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-142	-35	-24
Actions auto détenues	-330		
Acquisition d'actifs financiers	130	-303	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	**-342**	**-338**	**-24**

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2017 et 2016 s'est élevée respectivement à 342K€, 338 K€ et 24 K€.

L'activité de la Société nécessite des investissements mineurs en équipement technique et du matériel informatique.

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

Au 30 juin

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-109	-108	-18
Actions auto détenues	-64	-138	
Acquisition (cession) d'actifs financiers	-110		
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	**-282**	**-246**	**-18**

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les périodes de 6 mois closes les 30 juin 2019, 2018 et 2017 s'est élevée respectivement à 282K€, 246 K€ et 18 K€.

La variation est liée à l'acquisition des actions en auto-detention dans le cadre du contrat de liquidité.

L'augmentation de l'actif financier 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 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	744	40 830	-
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	500	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-172	-521	-90
Intérêts reçus (versés)		-69	-6
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**571**	**40 739**	**-95**

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).

Le flux de trésorerie en 2017 pour un montant de 40.830K€ est lié aux deux augmentations de capital.

Le 9 mars 2017, la Société a procédé à l'émission d'actions nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles en actions et d'une levée de fonds, pour un montant net de 15,8M€ Et le 6 décembre 2017, la Société a procédé à l'émission d'actions nouvelles lors de son introduction en bourse, pour un montant net de 25M€.

La Société a contracté un emprunt de 500 K€ auprès de la banque BNP Paribas en 2017.

En 2017, à la suite de l'arrêt du projet « Toupi », la Société a également remboursé une avance remboursable et le trop-perçu d'une subvention.

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.

Au 30 juin

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	71	744	15 819
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	-	500
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-123	-85	-438
Intérêts reçus (versés)		-	-66
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**-52**	**659**	**15 815**

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

L'augmentation du capital au premier semestre 2018 et 2017 est respectivement lié à l'exercice partiel de surallocation en janvier 2018 (0,7M€ net) et l'augmentation du capital du 9 mars 2017 (15,8M€ net).

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, composés de Sicav monétaires. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société. Aux 31 décembre 2018, 2017 et 2016 la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent respectivement à 26.232K€, 36.183K€ et 1.583K€, exclusivement composés de dépôts bancaires à court terme. Au 30 juin 2019, la trésorerie et les équivalent de trésorerie détenus par la Société s'élèvent à 21.835K€. L'augmentation de la trésorerie en 2017 est principalement liée à une augmentation du capital qui a eu lieu en mars 2017 pour un montant de 15,9M€, et à l'augmentation du capital lors de l'introduction en bourse en décembre 2017 pour un montant de 27M€.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à respectivement 29.394K€, 33.511K€ et -5.151K€ à fin 2018,2017 et 2016. A fin juin 2019 les capitaux propres s'élèvent à 23.000K€.

Entre 2018 et 2019, la baisse des capitaux propres est principalement liée au résultat opérationnel déficitaire de la période. L'augmentation en 2017 est liée aux levées de fonds mentionné ci-dessus.

PASSIF (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Capital social	1 612	1 601	774	1 618	1 612	1 277
Primes liées au capital	52 296	51 895	8 829	52 692	52 370	27 206
Réserves	-19 500	-13 937	-11 181	-24 499	-19 677	-14 535
Résultat net	-5 015	-6 048	-3 574	-6 806	-3 764	-2 337
Total capitaux propres, part du groupe	**29 394**	**33 511**	**-5 151**	**23 005**	**30 542**	**11 611**

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

Endettement (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017	32 décembre 2016	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Dettes financieres	420	702	3 784	1 576	508	785
dont non courantes	172	454	206	1 191	258	539
dont courantes	248	248	3 578	385	250	246
Trésorerie et équivalents de trésorerie	26 232	36 183	1 583	21 835	32 967	14 448
Total endettement net	-25 812	-35 482	2 201	-20 259	-32 459	-13 663

Les dettes financières sont essentiellement constituées d'obligations convertibles et d'avances remboursables jusqu'au 31 décembre 2016. Leur diminution au 31 décembre 2017 provient principalement de la conversion en capital des obligations convertibles à hauteur de 3061 K€, partiellement compensée par un nouvel emprunt de 500 K€. 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 111K€ (cf. 8.1.2). Au 30 juin 2019, l'augmentation de la dette non courante 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.

L'endettement financier net au 31 décembre 2018 s'élève à -25.812K€ suite à un flux de trésorerie négatif lié aux activités opérationnelles pour un montant de 10.181K€. Au 30 juin 2019 l'endettement financier net s'élève à -20.259K€ (cf. ci-dessous).

La Société, dispose d'un financement supplémentaire de 20 millions d'euros (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 au premier trimestre 2021, la Société devrait faire appel à des financements supplémentaires, dilutifs ou non dilutifs, afin de financer son exploitation, son développement et le démarrage de nouveaux programmes (voir en ce sens le risque de liquidité figurant à la section 3.6.1 du Document d'enregistrement Universel).

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 2018 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 et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois, avec un horizon de liquidité au premier trimestre 2021 en tenant compte de 7,5M€ issus du tirage de la première tranche de l'emprunt de la BEI dont les conditions sont remplies (voir conditions dans la section 20.4 du présent Document d'Enregistrement universel)

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 règlementaire 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 1'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. 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 1'Union Européenne peuvent en principe autoriser la mise sur le marché d'un médicament dans au moins deux pays de l'Union Européenne selon l'une des trois procédures suivantes : une procédure centralisée, une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle.

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 optionnelle pour tout nouveau médicament contenant un nouveau principe actif, pour tout autre médicament suffisamment innovant pour l'EMA (médicaments représentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique) et pour les médicaments pédiatriques. Elle est obligatoire pour les médicaments orphelins.

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 Etats 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 règlementaire 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. 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 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, confirmant le respect des bonnes pratiques de mise sur le marché (la FDA pouvant procéder à des audits des sites d'essais cliniques ayant fourni les données 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 candidats-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. 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 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 :

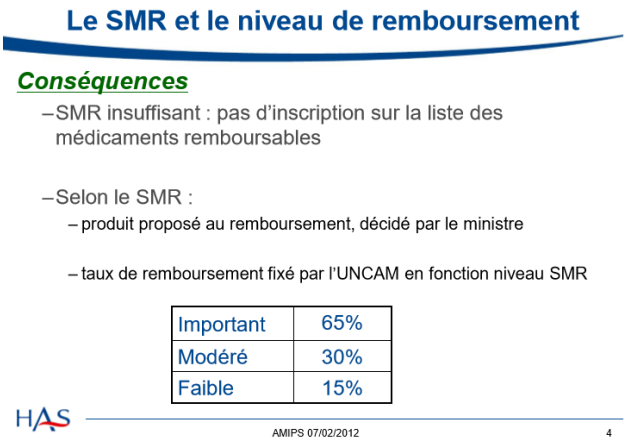
- l'efficacité et les effets indésirables du médicament;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- la définition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

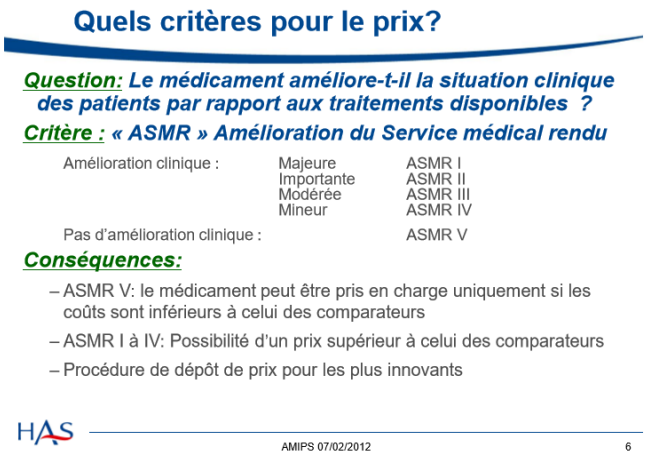
Figure 14 : SMR et niveau de remboursement en France



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".

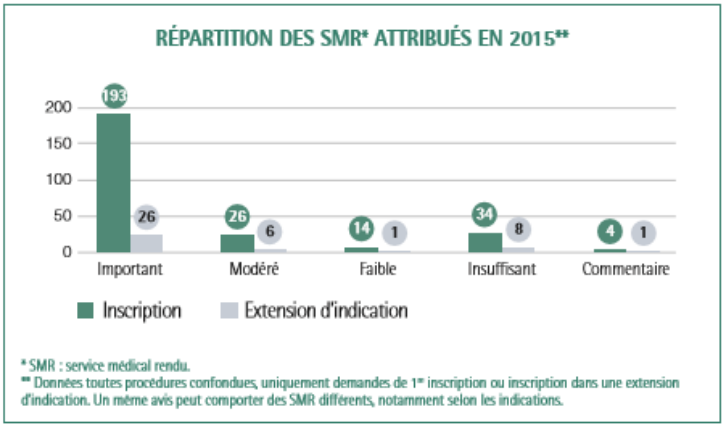
Figure 15 : ASMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

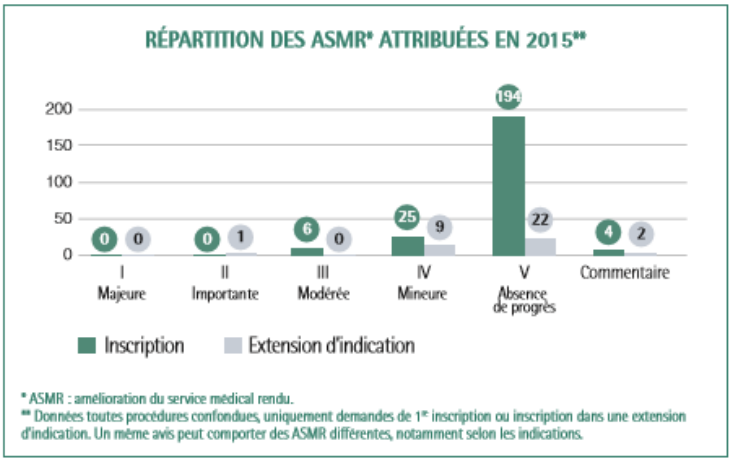
En 2015, la Commission de la Transparence a rendu 805 avis dont 330 renouvellements d'inscription (232 premières inscriptions et 40 demandes d'extension d'indication). Sur les avis rendus consécutifs à des premières inscriptions et extension d'indication, on observe que l'HAS a majoritairement accordé des SMR importants (Advicenne a obtenu une 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 2018, 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 individuels établis en norme IFRS au 31 décembre 2018, et au 30 juin 2019, figurant respectivement à la section 18.1.6 et 18.2.6 du Document d'Enregistrement Universel.

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

Néant.

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

11.1 Prévision ou estimation du bénéfice publié

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

11.2 Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions

Néant.

11.3 Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables

Néant.

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

La Société est une société anonyme à conseil d'administration, pour lequel le conseil en date du 29 avril 2011 a opté pour le cumul des fonctions de président et celles de directeur général. Sous réserve de la nomination de David Horn Solomon par l'Assemblée Générale du 20 décembre 2019, les fonctions de directeur générale et président seront dissociés.

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Direction

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la direction de la Société est composée comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
Luc-André Granier	Président directeur général	Directeur scientifique et médical	Néant	Date de 1ère nomination en qualité de président directeur général : conseil d'administration du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement : conseil d'administration du 29 septembre 2017. Date d'échéance du mandat : à la date d'échéance de son mandat d'administrateur.
Nathalie Lemarié	directeur général délégué non administrateur	Directeur des affaires réglementaires et pharmacien responsable[1]	Vacataire à la faculté de pharmacie de Montpellier	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 28 septembre 2012. Date du dernier renouvellement : conseil d'administration du 29 septembre 2017. Date d'échéance du mandat : pour la

[1] Madame Nathalie Lemarié occupe la fonction de pharmacien responsable pour laquelle elle dispose des pouvoirs et attributions tels que mentionnés à l'article R. 5124-36 du code de la santé publique.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
				durée du mandat du directeur général.
Caroline Roussel-Maupetit	directeur général délégué non administrateur	Directeur des opérations	Néant	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement: conseil d'administration du 29 septembre 2017. Date d'échéance du mandat : pour la durée du mandat du directeur général.
Ludovic Robin	directeur général délégué non administrateur	Directeur de la stratégie d'entreprise et du développement international	Néant	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 7 octobre 2016. Date du dernier renouvellement: conseil d'administration du 29 septembre 2017. Date d'échéance du mandat : pour la durée du mandat du directeur général.
Paul Michalet	directeur général délégué non administrateur	Directeur en charge de la stratégie financière	Néant	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 20 septembre 2018. Date d'échéance du mandat : pour la durée du mandat du directeur général.

Les membres de la direction ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des membres de la direction résultent des différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercées (voir la section 12.1.5 du Document d'Enregistrement Universel).

12.1.2 Conseil d'administration

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le conseil d'administration est composé comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
Luc-André Granier	Président directeur général	Directeur scientifique et médical	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Françoise Brunner-Ferber*	Administrateur	Néant	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	Administrateur	Néant	Directeur Général Adjoint Sciences de la vie de Bpifrance Investissement	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Thibault Roulon	Administrateur	Néant	Directeur d'Investissement de Bpifrance Investissement	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Charlotte Sibley*	Administrateur	Néant	Néant	Date de 1ère nomination : cooptation par le conseil d'administration du 20 septembre 2018 ratifiée par l'assemblée

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
				générale du 24 mai 2019 Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	Administrateur	Néant	Directeur des participations d'IRDI-Soridec gestion	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 9 mars 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	Administrateur	Néant	Gérante/CFO de Promontoires, Novinvest Parterns et Cemag Invest	Date de 1ère nomination : cooptation par le conseil d'administration du 9 mars 2017, ratifiée par l'assemblée générale du 24 octobre 2017. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
André Ulmann	Censeur	Néant	Gérant d'Amtek	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

** membre indépendant*

Les membres du conseil d'administration ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des membres du conseil d'administration résultent des différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercée (voir la section 12.1.5 du Document d'Enregistrement Universel).

La Société envisage par ailleurs de nommer David Horn Solomon en qualité de président du conseil d'administration. A ce titre, une assemblée générale ordinaire a été convoquée le 20 décembre 2019 afin de nommer M. Solomon en qualité de nouvel administrateur pour une durée de trois années venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

12.1.3 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours exercés en dehors de la Société

Nom	Nature du mandat	Société
Direction générale		
Luc-André Granier	Administrateur	Theranexus**
Nathalie Lemarié	Néant	Néant
Caroline Roussel-Maupetit	Néant	Néant
Ludovic Robin	Membre du comité stratégique	Logipren

Nom	Nature du mandat	Société
Paul Michalet	Président	MFH SAS
Conseil d'administration		
Françoise Brunner-Ferber	Néant	Néant
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	<u>A titre personnel</u> : Néant <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement</u> : Administrateur Membre du conseil de surveillance Censeur Administrateur Administrateur	 Gamamabs Pharma Ademtech Stentys* Corewave Limflow
Thibaut Roulon	<u>A titre personnel</u> : Censeur Administrateur <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement</u> : Censeur Membre du conseil de surveillance	 Poxel* NHTheraguix Gensight Biologics* Step pharma SAS
Charlotte Sibley	Chairman of the Board Président Member of advisory board Member of advisory board	Fort Hill Co, ltd Sibley Associates, LCC MindField solutions Galileo Analytics

Nom	Nature du mandat	Société
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	A titre personnel :	
	Président	IRDInov SAS
	Président	SOCRI SAS
	Censeur	Enobraq SAS
	En qualité de représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, IRDI et IRDInov :	
	Administrateur	Ademtech SA
	Censeur	Exagen SA
	Censeur	Gamamabs SA
	Censeur	Fineheart SA
	Observateur	LNC Therapeutics SA
	Administrateur	APSI 3D SAS
	Administrateur	Micropep Technologies SAS
	Administrateur	FFLY4U SAS
	Administrateur	TreeFrog Therapeutics SAS
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	A titre personnel :	
	Administrateur	Saul Fondation for Progress
	Administrateur	Groupe Altavia
	Administrateur	Altavia France
	Administrateur	Fondation FAAU
	En qualité de représentant permanent de Cemag Invest :	
	Administrateur	Aryballe Technologies SA
	Administrateur	Feeligreen SA
	Administrateur	Diabeloop
	Administrateur	Wandercraft SAS
	Administrateur	Faber Novel SAS
	Administrateur	Cosmo Tech SA
	Administrateur	Avicenna SAS
André Ulmann	Président	Cemag SAS
	Président	Cemag Care
	Administrateur	HRA Pharma
	Administrateur	Ammtek

Nom	Nature du mandat	Société
	Administrateur	Physip
	Administrateur	IMP
	Administrateur	Fondation FAAU
	Administrateur	Asarina****
	Censeur	To do Today SA

** Société dont les actions sont admises sur le marché réglementé d'Euronext à Paris*
*** Société dont les actions sont admises sur le marché d'Euronext Growth à Paris*
**** Société dont les actions sont admises sur le marché d'Euronext Access à Paris*
***** Société dont les actions sont admises au NASDAQ*

Il est précisé qu'à la date du Document d'Enregistrement, David Horn Solomon exerce les mandats suivants :

Nature du mandat	Société
Président	Silence Therapeutics

Autres mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Direction générale		
Luc-André Granier	Président du Conseil Surveillance	Théranexus**
Caroline Roussel-Maupetit	Néant	Néant
Nathalie Lemarié	Néant	Néant
Ludovic Robin	Néant	Néant
Paul Michalet	Président Membre du conseil de surveillance	International Drug Development Biotech SAS Biofilm Control SAS
Conseil d'administration		
Françoise Brunner-Ferber	Président Membre du Conseil Scientifique Membre	Brunner Noga CD3 Université de Leuvin (Belgique) Human Medicine Expert Committee (HMEC) pour Swissmedic

Nom	Nature du mandat	Société
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	<u>A titre personnel</u> : Néant <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement</u> : Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur Censeur Administrateur	 Libragen Cryolog Txcell* Aureus Pharma Integragen** Vexim** Arterial Renedolling Technologies
Thibaut Roulon	<u>A titre personnel</u> : Administrateur <u>En qualité de représentant permanent de CDC entreprises</u> : Administrateur Censeur Administrateur	Sensorion TxCell* Biom'up Biom'up
Charlotte Sibley	Membre du comité de rémunération Membre du comité stratégique	American Pacific Corp Taconic Biosciences

Nom	Nature du mandat	Société
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	<u>A titre personnel</u> : néant <u>En qualité de représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, IRDI et IRDInov</u> : Administrateur Censeur Administrateur Censeur Administrateur	 néant Palumed SA Genticel (Genkoytex) Antabio SAS Aelis SAS Ixaltis SA
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	<u>A titre personnel</u> : Administrateur Administrateur Administrateur <u>En qualité de représentant permanent de Cemag Invest</u> : Administrateur	 Metabollic Explorer HRA SAS Arenadour SAS Kalibox SA To do Today SA
André Ulmann	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	Advicenne Celogos Cemag Développement LTK Pharma Biofront Maia Woundcare Pharmaservices Vorpal (Japon) Aptamir (USA) Cemag Invest Feeligreen Novinvest HRA Pharma Developpement

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

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

Il est précisé que David Horn Solomon a exercé au cours des cinq derniers exercices les mandats suivants ayant cessé à ce jour.

Nature du mandat	Société
Président	Akari Therapeutics
Président	Zealand Pharma
Administrateur	Sund Capital
Président	Bionor Pharma

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

A la connaissance de la Société, il n'existe, entre les personnes énumérées ci-dessus (y compris David Horn Solomon), aucun lien familial.

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).

12.1.5 Biographies sommaires des membres de la direction et du conseil d'administration

Direction

Monsieur Luc-André Granier, président directeur général, de nationalité française, 63 ans

Luc-André Granier est le co-fondateur d'Advicenne en 2007, directeur Médical et Président directeur général depuis 2011.

Luc-André Granier est un expert du développement pharmaceutique de produits thérapeutiques innovants dans le domaine du système nerveux central (SNC) avec plus de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Eli Lilly and Co) et de biotechnologie (Synt:em, Forenap). Il a conduit un grand nombre d'études cliniques et a mené de nombreux programmes de développement de médicaments pour le traitement de désordres neurologiques, principalement dans les domaines de la douleur, la migraine, les maladies neurodégénératives et les désordres psychiatriques.

En particulier, il a conduit avec succès l'étude de preuve de concept du « Blockbuster » duloxetine (Cymbalta, Xeristar, Yentreve), approuvée par la FDA en 2004.

Le Dr Granier a obtenu ses diplômes de docteur en médecine et en sciences (en Biochimie et en Biologie moléculaire et cellulaire) à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France. Il est membre de plusieurs sociétés scientifiques nationales et internationales, en particulier dans les domaines de la douleur, de l'épilepsie (ILAE*) et des maladies rénales (ASN, IPNA **).

* International League Against Epilepsy

**American Society of Nephrology

** International Pediatric Nephrology Society

Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué, de nationalité française, 53 ans

Nathalie Lemarié a rejoint l'équipe Advicenne en Octobre 2012. Nathalie possède une expérience de plus de 20 années en Affaires Réglementaires, tant en France qu'à l'International. Cette expérience a été acquise au Laboratoire Chauvin, France, où elle a assuré la coordination des Affaires Réglementaires dans les filiales européennes du groupe et la mise en place des procédures européennes d'enregistrement. Nathalie met donc son expertise de l'environnement réglementaire du médicament à la disposition d'Advicenne, notamment pour la mise en place de son établissement pharmaceutique exploitant et l'enregistrement des produits pharmaceutiques développés.

Son expérience sénior lui permet de diriger les Affaires réglementaires et d'assurer la responsabilité pharmaceutique de la société. Nathalie Lemarié a obtenu ses diplômes de docteur d'état en pharmacie et de master en Administration des Entreprises à l'Université de Montpellier, France.

Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué, de nationalité française, 48 ans

Caroline Roussel-Maupetit est la co-fondatrice d'Advicenne, Directeur des opérations depuis la création de la société et Directeur Général Délégué depuis 2011.

Caroline a une excellente connaissance technique et réglementaire du développement pharmaceutique de produits thérapeutiques. Mme Roussel-Maupetit apporte à Advicenne son expertise de la gestion de la sous-traitance nécessaire au développement de produits pharmaceutiques.

De 1995 à 2005, elle fût la co-fondatrice de la société de biotechnologie Synt:em (maintenant détenue par CLL Pharma), une société spécialisée dans les peptides thérapeutiques pour des applications en neurologie. Elle y occupa successivement les fonctions de Directeur du Marketing Scientifique puis de Directeur des Opérations. De 1993 à 1995, elle participa au développement de Protéine Performance, une société spécialisée dans le développement de protéines recombinantes en tant que Responsable Marketing.

De formation Ingénieur en Biologie Industrielle de l'Université Technologique de Compiègne (UTC) complétée par un 3ième cycle de Management, Caroline a en outre une réelle expérience de la création et du développement d'entreprise innovante (CIR, JEI) ayant participé à la création de 3 sociétés de biotechnologie en France (Proteine Performance, Synt :em, Advicenne).

Monsieur Ludovic Robin – directeur général délégué, de nationalité française, 52 ans

Ludovic a rejoint Advicenne en Août 2017 en tant que Directeur Général Délégué en charge de la mise en place de la commercialisation des médicaments en développement sur les marchés clés, en particulier aux Etats-Unis et en Europe.

Durant près de 25 ans, Ludovic Robin a occupé à l'international et en France de nombreuses responsabilités managériales en recherche et développement, ventes & marketing et Business Development. Il a notamment participé à plus de 15 lancements de produits concernant des maladies rares ou prises en charge en milieu hospitalier.

Ludovic a débuté sa carrière au Royaume-Uni en tant que scientifique pour développer de nouvelles formulations cosmétiques et dermatologiques pour Procter & Gamble et Stiefel Laboratories. Il a ensuite exercé en France des fonctions commerciales et marketing puis de développement au sein de L'Oréal, Servier ou Expanscience. Au cours de cette période, Ludovic a négocié 13 partenariats (enregistrements, commercialisation) dans plus de 20 pays.

En 2004, il rejoint Shire pour le lancement des franchises dermatologie et néphrologie. Il a été successivement marketing manager, Directeur de Business Unit, Directeur marketing et Directeur des Opérations Commerciales France/BeNeLux pour toutes les activités de Shire. Il était membre du Comité de Direction depuis 2008.

Ludovic est Docteur en Pharmacie (PharmD, Lyon I), titulaire d'un Master en Pharmacie Industrielle (IPIL, Lyon I) et d'un MBA (HEC Paris-McGill/Montréal).

Monsieur Paul Michalet – directeur général délégué, de nationalité française,56 ans

Paul Michalet est diplômé de l'ESC Montpelier. Il est membre et de la SFAF (Société Française des Analystes Financiers) et de l'IFA (Institut Français des Administrateurs).

Paul Michalet a assuré depuis près de 30 ans des postes de direction. Il a exercé pendant 10 ans des responsabilités de direction dans des groupes industriels et de service puis près de 20 années dans le domaine des Biotechnologies des secteurs de la chimie, des cosmétiques et la pharmacie

Il était précédemment Président de IDD biotech société de développement d'anticorps monoclonaux dans le domaine de l'oncologie et avant cela en tant que Directeur Finance Stratégie et Business Développement de Fermentalg, société de biotechnologie industrielle cotée sur le compartiment C de Eurolist Paris pour laquelle il négocia la Joint Venture avec Sofiprotéol.

Au cours de ses différentes fonctions il a négocié plusieurs accords de licence / JV structurants et cumulé de plus €200M de fonds levés sous divers formats, dont 3 introductions en bourse menées avec succès: Fermentalg en 2014, METabolic EXplorer en 2007 et Coletica en 2000 (désormais BASF Beauty Care Solutions) pour laquelle il prépara la cession.

Conseil d'administration

Madame Françoise Brunner-Ferber, administrateur, de nationalité suisse, 73 ans.

Françoise Brunner-Ferber est Docteur en Pharmacie, diplômée en Chimie Médicinale de l'Université de Genève (Suisse).

Françoise Brunner-Ferber a plus de 25 années d'expérience en pharmacologie clinique qu'elle a acquise au sein des grands groupes pharmaceutique, Merck Sharp and Dohme, Johnson and Johnson, puis pour Marion Merrell Dow devenu par suite de fusions Hoechst Marion Roussel et Aventis. Pendant 7 ans, elle dirigeât la Division de Zurich (MSD) et occupa ensuite pendant 10 ans les postes de Directeur Principal en charge de la pharmacologie Clinique EUROPE. Ses responsabilités englobaient de fortes interfaces avec les groupes de recherche et de développement préclinique, avec implication en stratégie et comme objectif de coordonner la stratégie outre-Atlantique de développement de médicaments.

Françoise Brunner-Ferber a également été expert pour l'Agence Suisse du médicament (Swissmedic).

En 2001, elle a créé la société de Conseil, Brunner Naga. Françoise Brunner soutient le projet Advicenne depuis la création de la société en 2007.

Monsieur Philippe Boucheron, représentant permanent de Bpifrance Investissement, administrateur, de nationalité française, 51 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.

Suite à 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, 41 ans.

Thibaut Roulon est Directeur d'Investissements, 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, 71 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 choeur 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, 51 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 participé 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 présent 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, IRDInov, 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 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, 55 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 ; suite à 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.

Censeur

Monsieur André Ulmann, de nationalité française, 69 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.

Par ailleurs, le parcours professionnel de David Horn Solomon est le suivant :

Monsieur David Horn Solomon, de nationalité Canadienne, 59 ans.

Le Dr David Horn Solomon dispose d'une large expérience dans le secteur des biotechnologies en tant que directeur général, administrateur et investisseur. Il est actuellement directeur général de Silence Therapeutics (LON : SLN), une société de biotechnologie cotée en bourse au Royaume-Uni qui développe des thérapies à base d'ARNi pour traiter des affections à forts besoins médicaux insatisfaits.

Précédemment, il a 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. De 2008 à 2015, le Dr Solomon a été directeur général de Zealand Pharma A/S (NASDAQ : ZEAL), lorsque Adlixin®, son produit phare pour le traitement du diabète de type II, a été approuvé aux Etats-Unis et est maintenant commercialisé par Sanofi en monothérapie et en association avec Lantus sous la marque Soliqua®.

Auparavant, il a été membre du corps enseignant du Collège des médecins et chirurgiens de la Columbia University à New York (États-Unis). De 2003 à 2006, le Dr Solomon a dirigé les investissements dans les soins de santé chez Carrot Capital Healthcare Ventures à New York. Dr Solomon est un ancien membre du conseil d'administration de TxCell SA (acquise par Sangamo en 2018), Onxeo SA (Euronext Paris : ONXEO) et a été président de Promosome LLC (La Jolla, Californie). Le Dr Solomon est diplômé de la Faculté de médecine de l'Université Cornell.

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

Monsieur Luc-André Granier, Madame Caroline Roussel-Maupetit, Monsieur Ludovic Robin, Madame Nathalie Lemarié, Madame Françoise Brunner-Ferber, Monsieur Philippe Boucheron, Monsieur Thibaut Roulon, Monsieur Jean-Michel Petit, Madame Catherine Dunand et Monsieur André Ulman sont actionnaires, directement et/ou indirectement, de la Société comme cela est détaillé à la section 19.1.1. et 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

Monsieur Paul Michalet et Madame Charlotte Sibley ne sont pas actionnaires mais sont titulaires 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 sections 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

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext. Les tableaux figurant en annexe 2 de la position recommandation AMF n° 2014-14 sont présentés ci-dessous.

Tableaux n° 1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018
Luc-André Granier – Président directeur général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (1)	193.208	218.303	221.339
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	541.368	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	**193.208**	**759.671**	**221.339**

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

	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	103.501	125.420	135.633
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	304.386	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	**103.501**	**429.806**	**135.633**

	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018
Monsieur Ludovic Robin– directeur général délégué [(1)]			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	50.974	182.943	190.054
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	246.832	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	**50.974**	**429.775**	**190.054**

[(1)] Monsieur Ludovic Robin a été nommé en qualité de directeur général délégué par décision du conseil d'administration en date du 7 octobre 2016.

	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018
Monsieur Paul Michalet – directeur général délégué[(1)]			
Rémunérations dues au titre de l'exercice			66.667
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice			N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice			512.975
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice			N/A
Total			66.667

[(1)] Monsieur Paul Michalet a été nommé en qualité de directeur général délégué par décision du conseil d'administration en date du 20 septembre 2018.

	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	65.407	86.699	103.000
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	95.410	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	**65.407**	**182.109**	**103.000**

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 2016, 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2016		Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Luc-André Granier – Président directeur général						
Rémunération fixe [3]	148.804	148.804	159.899	159.899	164.065	164.065
Rémunération variable annuelle [4]	50.000	40.000	54.000	45.000	52.470	54.000
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
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature [5]	4.404 €	4.404 €	4.404	4.404	4.404	4.404
Total	**203.208**	**193.208**	**218.303**	**209.303**	**221.339**	**222.869**

[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] *Rémunération due au titre de son mandat social et de de son contrat de travail.*

[4] *Monsieur Luc-André Granier bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 60.000€ pour l'exercice 2017 et de 66.000€ pour l'exercice 2018 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2018, l'avancement des projets de recherche et développement.*

[5] *Monsieur Luc-André Granier bénéficie d'une assurance perte d'emploi (GSC).*

	Exercice 2016		Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué						
Rémunération fixe [3]	85.901	85.901	102.920	102.920	108.873	108.873
Rémunération variable annuelle [4]	22.000	17.600	22.500	19.800	25.060	22.500
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	2.000	2.000
Jetons de présence	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	**107.901**	**103.501**	**125.420**	**122.720**	**135.933**	**133.373**

(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) *Rémunération due au titre de son mandat social et de son contrat de travail.*

(4) *Madame Caroline Roussel-Maupetit bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 25.000€ pour l'exercice 2017 et de 28.000€ pour l'exercice 2018 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2018, l'avancement des projets de recherche et développement.*

	Exercice 2016		Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Monsieur Ludovic Robin – directeur général délégué						
Rémunération fixe [3]	50.974	50.974	145.143	145.143	152.029	152.029
Rémunération variable annuelle [4]	14.000	0	37.800	12.600	38.025	37.800
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
Jetons de présence	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	**64.974**	**50.974**	182.943	157.743	190.054	189.829

[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] Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social.

[4] Au titre de son contrat de travail, Monsieur Ludovic Robin bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum égal à 30% de sa rémunération fixe (représentant pour l'exercice 2018 un montant maximum de 45.000€, et de 42.000€ maximum pour l'exercice 2017) versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2018, l'avancement des projets commerciaux.

	Exercice 2016		Exercice 2017		Exercice 2018	
	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 [3]					50.667	50.667
Rémunération variable annuelle [4]					16.000	0
Rémunération variable pluriannuelle					N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle					N/A	N/A
Jetons de présence					N/A	N/A
Avantages en nature					N/A	N/A
Total					**66.667**	**50.667**

[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] *Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social, étant précisé que Paul Michalet a pris ses fonctions en septembre 2018.*

[4] *Au titre de son contrat de travail, Monsieur Paul Michalet bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum égal à 48.000€ versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.*

	Exercice 2016		Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué						
Rémunération fixe [3]	62.933	62.933	77.706	77.706	87.000	87.000
Rémunération variable annuelle [4]	N/A	N/A	N/A	N/A	14.000	0
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	0	2.474	13.189	8.993	2.000	15.189
Jetons de présence	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	**62.933**	**65.407**	**90.895**	**86.699**	**103.000**	**102.189**

(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) *Rémunération due au titre de son contrat de travail.*
(4) *Madame Nathalie Lemarié bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 14.500€ pour l'exercice 2018 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2018, l'avancement des projets de recherche et développement.*

Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants[1]	Montants versés au cours de l'exercice 2016		Montants versés au cours de l'exercice 2017		Montants versés au cours de l'exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Madame Françoise Brunner-Ferber, administratrice indépendante,						
Jetons de présence	-	-	-	-	17.000 €	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Bpifrance Investissement (représentée par Philippe Boucheron), administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-

Mandataires sociaux non dirigeants[1]	Montants versés au cours de l'exercice 2016		Montants versés au cours de l'exercice 2017		Montants versés au cours de l'exercice 2018	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Thibaut Roulon, administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
IXO Private Equity [7] (représentée par Renaud Du Lac), administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Jean-Pierre Lefoulon [3], administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Irdi Soridec Gestion (représentée par Jean-Michel Petit) [4], administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Cemag Invest (représentée par Catherine Dunand) [4], administrateur,						
Jetons de présence	-	-	-	-		
Autres rémunérations	-	-	-	-		
Charlotte Sibley [5], administratrice indépendante,						
Jetons de présence					5.000 €	-
Autres rémunérations					-	-
André Ulmann [6], censeur,						
Jetons de présence			-	-	-	-
Autres rémunérations			-	-	-	-

[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] *Jean-Pierre Lefoulon a démissionné le 20 septembre 2018.*

[4] *Irdi Soridec Gestion et Cemag Invest ont été nommées administrateurs le 9 mars 2017.*

(5) *Charlotte Sibley été nommée administrateurs le 20 septembre 2018.*
(6) *André Ulmann a démissionné de son mandat d'administrateur le 9 mars 2017. Il a été nommé censeur par l'assemblée générale de la Société en date du 23 juin 2017.*
(7) *IXO private equity a démisionné de son mandat d'administrateur avec effet au 1er janvier 2019.*

Il est précisé que l'assemblée générale mixte de la Société en date du 24 mai 2019 a alloué au conseil d'administration une enveloppe de jetons de présence que le conseil a vocation à distribuer en tout ou partie, conformément aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext et aux termes de son règlement intérieur, en tenant notamment compte de l'assiduité des membres du conseil et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, y compris, le cas échéant au sein de comités mis en place par le conseil.

Tableau n°4 : BSA ou BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2016, 2017 et 2018

Nom du Dirigeant mandataire social	Date de l'attribution	Nature des BSPCE	Valorisation selon la méthode Black & Scholes	Nombre de BSPCE attribués durant l'exercice	Nombre maximum d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE (1)	Prix d'exercice(1)	Date d'expiration
Luc-André Granier	11 juil. 2017	BSPCE 2017 Pool 1	366K€	23.000	115.000	7,54€	11 juil. 2024
		BSPCE 2017 Pool 2	176K€	14.000	70.000		
Nathalie Lemarié		BSPCE 2017 Pool 1	96K€	6.000	30.000		
Caroline Roussel-Maupetit		BSPCE 2017 Pool 1	239K€	15.000	75.000		
		BSPCE 2017 Pool 2	66K€	5.250	26.250		
Ludovic Robin		BSPCE 2017 Pool 1	159K€	10.000	50.000		
		BSPCE 2017 Pool 2	88K€	7.000	35.000		
Paul Michalet	7 décembre 2018	BSPCE 2018	513K€	80.000	80.000	11,74€	7 décembre 2028
TOTAL			**1.703K€**	**80.250**	**401.250**		

(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.

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2018, la Société a attribué les BSPCE suivants :

Nom du dirigeant mandataire social	Date de l'attribution	Nature des BSPCE	Nombre de BSPCE attribués durant l'exercice	Nombre maximum d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE	Prix d'exercice	Date d'expiration
Charlotte Sibley	13 juin 2019	BSPCE$_{2019-06}$	80.000	80.000	11,74€	7 décembre 2028
Luc-André Granier	17 juillet 2019	BSPCE$_{2019-07}$	42.000	42.000	14,03€	17 juillet 2019
Caroline Roussel-Maupetit			42.000	42.000		
Ludovic Robin			38.000	38.000		
Paul Michalet			38.000	38.000		
TOTAL			240.000	240.000		

Tableau n° 5 : BSA ou BSPCE exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2016, 2017 et 2018

Néant.

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2018, les BSCPE suivants ont été exercés :

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre de BSPCE levés durant l'exercice	Prix d'exercice
Luc-André Granier	BSPCE$_{2008}$	4.662	10€
Caroline Roussel-Maupetit	BSPCE$_{2008}$	4.662	10€
Luc-André Granier	BSCE$_{2011pool2}$	10.994	16,1€
Caroline Roussel-Maupetit	BSPCE$_{2011pool2}$	7.558	16,1€

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre de BSPCE levés durant l'exercice	Prix d'exercice
Nathalie Lemarié	$BSPCE_{2011pool2}$	4.570	16,1€
Luc-André Granier	$BSPCE_{2013pool2011b}$	2.664	16,1€
Caroline Roussel-Maupetit	$BSPCE_{2013pool2011b}$	2.058	16,1€
TOTAL		**37.168**	

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 et/ou BSPCE attribués aux dirigeants mandataires sociaux

Voir le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

Tableau n°9 : BSPCE attribués aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE exercés par ces derniers

	BSPCE 2013	BSPCE 2017	BSPCE 2019
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
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)
Prix de souscription d'une action (en euros)	3,22	7,54	14,03
Nombre de BSPCE exercés au cours du dernier exercice	0	0	0

(1) ces BSPCE étant caducs à la date du Document d'Enregistrement Universel.

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2019, les dix premiers salariés de la Société ont exercé 19.393 BSPCE et, en conséquence, souscrit 96.965 actions ordinaires de la Société.

Tableau n° 10 : Historique des attributions d'actions gratuites

Néant.

Tableau n° 11

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
Luc-André Granier – Président directeur général	X (1)			X		X (2)	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement : Fin mandat :	29 avril 2011 23 juin 2017 en sa qualité d'administrateur et le 29 septembre 2017 en sa qualité de président directeur général A l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							
Nathalie Lemarié - directeur général délégué	X (4)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement : Fin mandat :	28 septembre 2012 29 septembre 2017 Pour la durée du mandat du président directeur général							
Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué	X (5)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement : Fin mandat :	29 avril 2011 29 septembre 2017 Pour la durée du mandat du président directeur général							

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
Ludovic Robin - directeur général délégué	X (6)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement : Fin mandat :	Pour la durée du mandat du président directeur général 29 septembre 2017 7 octobre 2016							
Paul Michalet - directeur général délégué	X (7)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement : Fin mandat :	20 septembre 2018 Néant Pour la durée du mandat du président directeur général							

(1) Contrat de travail en qualité de directeur scientifique et médical conclu le 1er août 2007. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

(2) Monsieur Luc-André Granier bénéficie néanmoins d'une assurance perte d'emploi (GSC).

(3) 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 pendant 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.

(4) Contrat de travail en qualité de directeur des affaires réglementaire conclu le 15 octobre 2012. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

(5) 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.

(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.

(7) Contrat de travail en qualité de directeur finance et administration conclu le 3 septembre 2018. Le conseil d'administration en date du 20 septembre 2018 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

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 individuels établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 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, la société IXO Private Equity, administrateur de la Société depuis le 29 avril 2011, a démissionné de son mandat avec effet au 1er janvier 2019.

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, il n'existe pas de contrat de service liant un membre du conseil d'administration ou de la direction à la Société prévoyant l'octroi d'avantages.

Néanmoins, la Société et certains de ses dirigeants sont liés par un contrat de travail :

- Monsieur Luc-André Granier a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions directeur scientifique et médical en date du 1er aout 2007. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

- Madame Nathalie Lemarié a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur des affaires réglementaires en date du 15 octobre 2012. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Elle a, par ailleurs, été désignée par le conseil d'administration en date du 28 septembre 2012 en qualité de pharmacien responsable pour laquelle il dispose des pouvoirs et attributions tels que mentionnés à l'article R. 5124-36 du code de la santé publique.

- Madame Caroline Roussel-Maupetit a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur des opérations en date du 9 septembre 2008. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

- Monsieur Ludovic Robin a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur de la stratégie d'entreprise et du développement international en date du 22 août 2016. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

- Monsieur Paul Michalet a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur finance et administration en date du 3 septembre 2018. Le conseil d'administration en date du 20 septembre 2018 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.

Il est par ailleurs précisé, David Horn Solomon, ayant vocation à être nommé administrateur de la Société par l'assemblée générale devant se tenir le 2 décembre 2019, a conclu le 1 septembre 2019 avec la Société un contrat de consultant au titre duquel il a perçu la somme de 30.000 euros. Ce contrat prendra automatiquement fin à la date à laquelle Monsieur David Horn Solomon sera nommé administrateur.

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, si possible, composé d'au moins deux membres désignés par le conseil d'administration après avis du comité des nominations et des rémunérations. Les membres du comité sont choisis parmi les membres du conseil d'administration et, dans la mesure du possible, au moins deux des membres du comité d'audit doivent être des membres indépendants selon les critères définis par le code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext auquel se réfère la Société.

Dans le choix des membres du comité d'audit, le conseil d'administration veille à leur indépendance et à ce qu'un membre indépendant au moins du comité d'audit présente des compétences particulières en matière financière et comptable.

Le président du comité d'audit est nommé par le conseil d'administration pour la durée de son mandat de membre du comité, dans la mesure du possible parmi les administrateurs indépendants.

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,
- Jean-Michel Petit, et
- Françoise Brunner-Ferber.

Madame Françoise Brunner-Ferber, est membre indépendant du comité d'Audit.

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 échant, trimestriels (dans chaque cas consolidés 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.

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.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le comité d'audit s'est réuni 4 fois et tous les membres du comité étaient présents à chacune des réunions.

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.

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, si possible, composé d'au moins deux membres du conseil d'administration désignés par ce dernier.

Le président du comité des nominations et des rémunérations est désigné par les membres du comité des nominations et des rémunérations 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 de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext;
  - 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.

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.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le comité des nominations et des rémunérations s'est réuni 2 fois et tous les membres du comité étaient présents à chacune des réunions.

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. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext www.middlenext.com.

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext.

Le tableau ci-dessous résume la composition du conseil d'administration et des comités spécialisés :

Administrateur	Titre	Date de nomination ou de renouvellement	Echéance du mandat	Comité d'audit	Comité des nominations et des rémunérations
Luc-André Granier	Président du conseil d'administration	23 juin 2017	2020	-	-
Françoise Brunner-Ferber	Administrateur indépendant	23 juin 2017	2020	Membre	-
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	Administrateur	23 juin 2017	2020	-	Président
Thibault Roulon	Administrateur	23 juin 2017	2020	Membre	-
Charlotte Sibley	Administrateur indépendant	20 septembre 2018(1)	2020(1)	-	Membre
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	Administrateur	23 juin 2017	2020	Membre	-
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	Administrateur	23 juin 2017	2020	Président	Membre
André Ulmann	Censeur	23 juin 2017	2020	-	-

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code de gouvernement d'entreprise.

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 Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R6 Mise en place de comités	X		X(2)
R7 Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R8 Choix de chaque membre du conseil	X		
R9 Durée des mandats des membres du conseil			X (3)
R10 Rémunération des membres du conseil	X		
R11 Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R12 Relation avec les actionnaires	X		
Le pouvoir exécutif			
R13 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 Préparation de la succession des dirigeants	X		
R15 Cumul contrat de travail et mandat social	X(4)		
R16 Indemnités de départ	X(5)		
R17 Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions		X (6)	
R19 Revue des points de vigilance	X		

(1) A la date du Document d'Enregistrement Universel, le conseil d'administration estime qu'il dispose en les personnes de Mesdames Charlotte Sibley et Francoise Brunner-Ferber de deux membres indépendants au sens des dispositions du Code MiddleNext.

(2) 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

(3) 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 2017. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'assemblée générale arrêtant les comptes de

l'exercice 2019 ; l'assemblée générale extraordinaire pourrait alors décider de renouveler certains mandats pour une durée de mandat exceptionnellement plus courtes afin de mettre en un œuvre un échelonnement.

(4) Compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience[3] et de l'expertise spécifique de chacun des membres de la direction générale, le conseil d'administration a autorisé le cumul du contrat de travail des dirigeants mandataires sociaux avec leur mandat social, étant précisé que la Société considère que, pour chacun de ces dirigeants, ce cumul respecte les dispositions applicables en la matière, notamment l'antériorité du contrat de travail sur le mandat social et l'existence de fonctions techniques distinctes.

(5) L'analyse du conseil sur ce point prend en compte les indemnités dues au titre de l'assurance chômage privée (GSC) dont bénéficie Monsieur Luc-André Granier. Le montant des indemnités de départ, y compris l'assurance chômage, n'excède pas 2 ans de rémunération (fixe et variable).

(6) L'exercice des BSA et/ou BSPCE attribués à certains dirigeants mandataires sociaux de la Société préalablement à l'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris n'est pas soumis à des conditions de performance, à l'exception des BSPCE pool2 attribués en juillet 2017. Toutefois, la Société souhaite à l'avenir soumettre à des conditions de performance l'exercice des instruments dilutifs qui seront émis au bénéfice de ses dirigeants mandataires sociaux.

14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise

Le mandat de l'ensemble des membres du conseil d'administration arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 (voir la section 12.1 du Document d'Enregistrement Universel).

[3] Les protections attachées au bénéfice d'un contrat de travail (procédure de licenciement et indemnités chômage notamment) représentent pour les dirigeants mandataires sociaux un élément important, sans lesquelles ils n'auraient peut-être pas acceptés par ailleurs un mandat social.

15. SALARIES

15.1 Ressources humaines

Au 30 Juin 2019 la Société comptait 31 salariés. Au 31 décembre 2018, la Société comptait 30 salariés contre 22 au 31 décembre 2017 et 16 au 31 décembre 2016 et un effectif moyen de 26 salariés sur l'exercice 2018 contre 20 salariés sur l'exercice 2017 et 15 salariés sur l'exercice 2016.

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

Réparation par statut

Effectif à la clôture	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Cadres	28	20	14
Employés	2	2	2
Effectifs	**30**	**22**	**16**

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
R&D	18	15	10
M&S	8	5	4
G&A	4	2	2
Effectifs	**30**	**22**	**16**

15.1.3 Représentation du personnel

Les employés de la Société sont représentés par deux délégués du personnel, Madame Catherine Hérard et Madame Florie Guillaumin élus le 10 octobre 2016. La Société estime entretenir de bonnes relations avec ses salariés.

La Société prévoit d'organiser d'ici fin 2019 une élection de ses membres du comité social et économique.

15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
Direction générale				
Luc-André Granier	Président directeur général	341.600	4,06%	Un total de 214.000 actions potentielles provenir de l'exercice de : 11.800 BSPCE donnant le droit de souscrire 59.000 actions au prix unitaire de 3,22 euros 31.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 155.000 actions au prix unitaire de 7,54 euros
Nathalie Lemarié	directeur général délégué non administrateur	23.919	0,28%	Un total de 35.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 1.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 5.000 actions au prix unitaire de 3,22€ euros 6.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 30.000 actions au prix unitaire de 7,54 euros
Caroline Roussel-Maupetit	directeur général délégué non administrateur	218.275	2,59%	Un total de 138.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 9.600 BSPCE donnant le droit de souscrire 48.000 actions au prix unitaire de 3,22 euros 18.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 90.000 actions au prix unitaire de 7,54 euros
Ludovic Robin	directeur général délégué	29.221	0.35%	Un total de 70.000actions potentielles à provenir de l'exercice de :

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
	non administrateur			14.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 70.000 actions au prix unitaire de 7,54 euros
Paul Michalet	directeur général délégué non administrateur	0	0%	Un total de 80.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 80.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 80.000 actions au prix unitaire de 11,74 euros
Conseil d'administration				
Françoise Brunner-Ferber*	Administrateur	334.456	3.98%	Un total de 9.500 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 1.900 BSA donnant le droit de souscrire 9.500 actions au prix unitaire de 3,22 euros
Bpifrance Investissement	Administrateur	2.249.568	26,74%	Néant.
Thibault Roulon	Administrateur	0	0%	Néant.
Charlotte Sibley*	Administrateur	0	0%	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	5.18%	Néant.
Cemag Invest	Administrateur	765.646	9.10%	Néant.
André Ulman	Censeur	0	0	Néant.

Il est par ailleurs indiqué qu'à la date du Document d'Enregistrement Universel, David Horn Solomon ne détient aucunes actions ou instruments dilutifs 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 mandataire sociaux de la Société ayant conclu un contrat de travail avec cette dernière) au capital de la Société s'élève à 16,1%, sur une base pleinement diluée au 31 octobre 2019.

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 2019 sur une base non diluée		Situation à la date du 31 oct 2019 sur une base pleinement diluée [2]				
	Nombre d'actions	% du capital et 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 des BSA en circulation [1]	Nombre d'actions total post exercice des BSPCE et des BSA en circulation	% du capital et des droits de vote post exercice des BSPCE et des BSA en circulation [2]
Luc-André Granier*	341 600	4,06%	214 000	0	214 000	555 600	6,04%
Caroline Roussel-Maupetit	218 275	2,59%	138 000	0	138 000	356 275	3,87%
Ludovic Robin	29 221	0,35%	70 000	0	70 000	99 221	1,08%
Nathalie Lemarié	23 919	0,28%	35 000	0	35 000	58 919	0,64%
Paul Michalet	0	0,00%	80 000	0	80 000	80 000	0,87%
Total dirigeants mandataires sociaux	***613 015***	***7,29%***	***537 000***	***0***	***537 000***	***1 150 015***	***12,51%***
Salariés, consultants et membres de comités	**117 594**	**1,40%**	**211 250**	**0**	**211 250**	**328 844**	**3,58%**
IXO Private Equity [4]	1 422 082	16,90%	0	0	0	1 422 082	15,46%
Bpifrance Investissement* [5]	2 249 568	26,74%	0	0	0	2 249 568	24,46%
Cemag Invest*	765 646	9,10%	0	0	0	765 646	8,33%
Irdi Soridec Gestion* [4]	435 511	5,18%	0	0	0	435 511	4,74%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,93%	0	0	0	582 994	6,34%
Françoise Brunner-Ferber*	334 456	3,98%	0	9 500	9 500	343 956	3,74%
Charlotte Sibley *	0	0,00%	15 000	0	15 000	15 000	0,16%
Autres investisseurs	389 772	4,63%	0	9 500	9 500	399 272	4,34%
Total investisseurs	***6 180 029***	***73,45%***	***15 000***	***19 000***	***34 000***	***6 214 029***	***67,57%***
Flottant	***1 480 066***	***17,59%***	***0***	***0***	**0**	**1 480 066**	***16,09%***
Autodetention (6)	**22 940**	***0,27%***	**0**	**0**	**0**	**22 940**	***0,25%***
TOTAL	**8 413 644**	**100,00%**	**763 250**	**19 000**	**782 250**	**9 195 894**	**100,00%**

* Administrateur de la Société.

(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 en circulation exercé.

(3) A la date du Document d'Enregistrement Universel, il n'existe pars d'actions à droit de vote double, étant toutefois précisé qu'à 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, bénéficieront d'un droit de vote double. L'écart entre le pourcentage du capital et celui des droits de vote n'est pas détaillé dans le présent tableau car jugé non significatif, seules les actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité, soit 22.940 actions au 31 octobre 2019, étant privées de droit de vote.

(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

(6) Actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupond, soit 22.940 actions au 31 octobre 2019.

La Société n'a reçu aucun franchissement de seuil du 31 décembre 2018 jusqu'à la date du Document d'Enregistrement Universel.

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 Françoise Brunner-Ferber et de Charlotte Sibley, 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

Les dirigeants mandataires sociaux de la Société sont chacun liés à la Société par un contrat de travail (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 2016 et 2017 sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 figurant respectivement aux sections 19.2.1 et 19.2.2 du Document de Référence 2017.

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2017, aucune nouvelle convention règlementée n'a été soumise à l'autorisation du conseil d'administration.

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Advicenne S.A.

Siège social : 2 avenue de Briconnet - 30000 Nîmes
Capital social : €.1.612.469

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale de la société Advicenne S.A.,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

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 et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts 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 et engagements. 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 et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R.225-35 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés 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 ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés et conclus au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisé et conclu au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvé par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Nîmes, le 30 avril 2019

KPMG Audit Sud-Est

Stéphane Devin — Nicolas Blasquez

Associé

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 2016, 2017 et 2018

18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017 (*)	31 décembre 2016 (*)
Chiffre d'affaires	8-2-1	963	557	268
Revenu des partenariats	8-2-2	5 000	1 091	909
Autres produits de l'activité	8-2-3	961	924	716
Produits des activités courantes		**6 924**	**2 572**	**1 894**
Coût des marchandises vendues		-474	-314	-99
Frais de recherche et développement	8-2-4	-7 218	-4 955	-3 317
Frais de commercialisation et de marketing	8-2-4	-2 220	-1 496	-671
Frais de structure et généraux	8-2-4	-2 304	-1 781	-974
Résultat opérationnel		**-5 292**	**-5 974**	**-3 168**
Coût de l'endettement financier	8-2-5	-10	-69	-407
Autres charges financières			-4	
Autres produits financiers	8-2-5	287	-	1
Résultat avant impôt		**-5 015**	**-6 048**	**-3 574**
Impôts sur les bénéfices	8-2-6	-	-	-
Résultat Net		**-5 015**	**-6 048**	**-3 574**
Résultat par action (€/action)	8-2-7	-0,62	-1,01	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)	8-2-7	-0,62	-1,01	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017 (*)	31 décembre 2016 (*)
Résultat Net		**-5 015**	**-6 048**	**-3 574**
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		-16	-4	1
Effet d'impôt				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		**-16**	**-4**	**1**
Résultat global		**-5 031**	**-6 052**	**-3 573**

(*) Les revenus de partenariat étaient précédemment intégrés dans les autres produits de l'activité. Ils ont été isolés sur une ligne distinct pour se conformer à la présentation de 2018

18.1.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Immobilisations incorporelles	7-1-1	3	3	2
Immobilisations corporelles	7-1-2	242	214	282
Autres actifs financiers	7-1-3	9	9	6
Actifs non courants		**254**	**226**	**290**
Stocks et en-cours	7-1-4	308	163	291
Clients	7-1-5	3 336	223	90
Crédits d'impôt	7-1-6	843	886	638
Autres actifs courants	7-1-3	1 695	553	364
Actifs financiers	7-1-7	170	300	
Trésorerie et équivalents trésorerie	7-1-7	26 232	36 183	1 583
Actifs courants		**32 585**	**38 308**	**2 966**
Total actif		**32 839**	**38 533**	**3 256**

18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Capital social	7-1-8	1 612	1 601	774
Primes liées au capital		52 296	51 895	8 829
Réserves		-19 500	-13 937	-11 181
Résultat net		-5 015	-6 048	-3 574
Total Capitaux Propres		**29 394**	**33 511**	**-5 151**
Emprunts et dettes financières	7-1-11	172	454	206
Provisions	7-1-9 / 10	148	106	80
Passifs non courants		**321**	**560**	**286**
Emprunts et dettes financières	7-1-11	248	248	3 578
Fournisseurs	7-1-12	1 569	1 314	911
Produits constatés d'avance	7-1-12	-	-	1 206
Autres passifs courants	7-1-12	1 306	2 901	2 426
Passifs courants		**3 123**	**4 463**	**8 121**
Total passif		**32 839**	**38 533**	**3 256**

18.1.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2018	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Résultat net	8-2	-5 015	-6 048	-3 574
Amortissements et provisions		131	186	102
Paiement fondé sur des actions	8-2-3	500	822	92
Autres produits et charges calculés		-111	-62	12
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	10	69	407
Capacité d'autofinancement		**-4 484**	**-5 032**	**-2 961**
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-145	129	-116
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	-4 213	-569	-287
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-12	-1 339	-328	3 431
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**-10 181**	**-5 801**	**67**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-142	-35	-24
Actions auto détenues		-330		
Acquisition d'actifs financiers		130	-303	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		**-342**	**-338**	**-24**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	744	40 830	-
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-	500	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-172	-521	-90
Intérêts reçus (versés)			-69	-6
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		**571**	**40 739**	**-95**
Variation de la trésorerie		**-9 951**	**34 600**	**-52**
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	36 183	1 583	1 635
Trésorerie de clôture	7-1-7	26 232	36 183	1 583

18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2015	**774**	**8 829**	**-11 274**	**-1 670**
Résultat de la période			-3 574	-3 574
Autres éléments du résultat global, après impôts			1	1
Résultat global	**-**	**-**	**-3 573**	**-3 573**
Augmentation de capital				-
Paiements fondés sur des actions			92	92
Situation au 31 décembre 2016	**774**	**8 829**	**-14 755**	**-5 151**
Résultat de la période			-6 048	-6 048
Autres éléments du résultat global, après impôts			-4	-4
Résultat global	**-**	**-**	**-6 052**	**-6 052**
Augmentation de capital	826	43 065		43 891
Paiements fondés sur des actions			822	822
Situation au 31 décembre 2017	**1 601**	**51 894**	**-19 984**	**33 511**
Résultat de la période			-5 015	-5 015
Autres éléments du résultat global, après impôts			-16	-16
Résultat global	**-**	**-**	**-5 031**	**-5 031**
Augmentation de capital	12	732		744
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			-330	-330
Paiements fondés sur des actions			500	500
Situation au 31 décembre 2018	**1 612**	**52 626**	**-24 845**	**29 394**

18.1.6 Notes Annexes

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 2 rue Briçonnet – 30000 NIMES.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 20 mars 2019.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

Advicenne est une société pharmaceutique française fondée en 2007 qui commercialise et développe des produits pédiatriques innovants mais également adaptés à tous les âges de la vie dans le domaine de la néphrologie (maladies rénales) et de la neurologie. 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 atteindre des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en Europe ou aux Etats-Unis. Advicenne a développé un portefeuille de produits dont le premier a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Un second produit est en stade d'enregistrement pour sa première indication et de développement clinique avancés pour la seconde. Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels la Société a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Le produit phare d'Advicenne, ADV7103, se positionne dans le traitement de pathologies rénales (néphrologie). Advicenne a généré des résultats cliniques convaincants avec ADV7103 dans plusieurs essais cliniques et est en phase finale de développement clinique en vue d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. ADV7103 a été conçu pour devenir un médicament de référence dans le traitement des acidoses tubulaires rénales distales. Advicenne a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ADV7103 dans cette première indication auprès de l'agence européenne (EMA) au Q1 2019 sur la base des résultats positifs de l'étude clinique de phase III Européenne Arena 1. Advicenne capitalisera sur les études cliniques déjà réalisées en Europe et a initié le développement clinique d'ADV7103 aux Etats-Unis sur sa première indication. La Food and Drug Administration (FDA), l'agence sanitaire des Etats-Unis, a approuvé la demande de statut d'Investigational New Drug (IND) pour l'ADV7103, permettant d'initier officiellement l'essai clinique pivot de phase III. Advicenne a obtenu auprès de l'EMA en juin 2017 la désignation maladie orpheline pour ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale. L'avantage majeur de ce statut est de permettre au laboratoire-fabricant vendant des produits ayant le statut de médicament orphelin de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant 10 ans en Europe.

Outre son produit phare ADV7103 et le produit cédé à Primex ADV6209, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché au cours du troisième trimestre 2018, la société dispose d'autres

produits en développement dans le domaine de la néphrologie et de la neurologie qui viendront renforcer ce portefeuille en entrant en phase clinique dans un horizon court.

En Europe, la Société a décidé de commercialiser ses produits via sa propre infrastructure. 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 pédiatriques néphrologues et neurologues.

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2018

L'année 2018 a été riche en développements positifs, conformes au plan présenté lors de son introduction en bourse et permettant à la société d'envisager son développement avec sérénité.

Eléments financiers et commerciaux

Le 5 janvier 2018, l'option de surallocation a été partiellement exercée à hauteur de près de 72% dans le cadre de l'introduction en bourse d'Advicenne sur le marché réglementé d'Euronext à Paris. Cette option a donné lieu à l'émission de 59.648 actions nouvelles supplémentaires au prix de l'offre, soit 14,03 € par action, pour un montant total de 743 717,56 euros (net des frais liés à l'émission).

L'obtention de la first positive opinion, le 10/09/2018, pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, a pour effet d'ouvrir droit au 2ème paiement d'étape de 5 millions d'euros prévu par le contrat constitués de 3 millions d'euros à recevoir et 2 millions d'euros comptabilisés jusqu'ici en avance reçue désormais définitivement acquis.

Le lancement de l'étude clinique ARENA 2 aux USA pour l'ADV7103 dans le traitement de la dRTA a donné lieu à la signature d'un contrat avec le CRO américain.

La Société a maîtrisé sa consommation de trésorerie limitée à moins de 10 M€ et dispose avec plus de 26 M€, sur les bases actuelles, d'un horizon de visibilité de 24 mois.

Eléments scientifiques, cliniques et réglementaires

En mai 2018 Advicenne a obtenu l'autorisation de l'ANSM d'initier l'essai clinique pivot de phase II/III pour ADV7103 dans une seconde indication : la cystinurie.

Advicenne a signé, fin mai 2018, un partenariat avec l'European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) visant à améliorer les connaissances sur l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et sa prise en charge en Europe.

Advicenne a annoncé le 2 juillet 2018 les résultats préliminaires de l'étude d'extension de phase III (B22CS) avec ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd). Cette étude clinique, en ouvert, confirme l'efficacité et la sécurité d'emploi d'ADV7103 après 24 mois de traitement.

Le 3 septembre 2018 Advicenne a obtenu le 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. Cette étude a été étendue au Canada le 15 octobre et son design a été primé par la fondation Galien aux Etats-Unis en par l'attribution le 26 octobre à New York du Prix « Galien MedStartUp »

Le 12 septembre 2018, Advicenne a obtenu la première notification positive pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, qui permet à Primex de commercialiser le produit dans plusieurs pays Européens.

Le 15 octobre 2018, Advicenne a 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 l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) au Canada.

Advicenne a remporté le 26 octobre 2018 le prestigieux Prix Galien – Medstartup 2018 dans la catégorie « Meilleur design novateur d'étude » pour l'ADV7103.

Autres éléments et gouvernance

Advicenne a préparé son déploiement international durant l'exercice.

Ella a annoncé en janvier l'arrivée du Dr Linda Law à la tête des opérations cliniques aux Etats Unis.

Le 20 septembre 2018, Advicenne a nommé Charlotte Sibley comme membre du conseil d'administration et Paul Michalet comme directeur général délégué finance et administration.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Le 7 janvier 2019, Advicenne obtient de l'agence de santé belge (FAMHP – Federal Agency for Medicines and Health Products) l'autorisation d'initier un essai clinique pivot de phase II/III (étude CORAL) avec son candidat médicament phare, ADV7103, dans la cystinurie.

Le 12 mars 2019 la société a déposé le dossier de demande de mise sur le marché de son produit phare ADV7103 dans l'acidose tubulaire renale distale (ATRd).

3. ETATS FINANCIERS IFRS DE LA SOCIETE

La Société établit des comptes sociaux en application des règles comptables françaises (Plan Comptable Général). Toutefois, depuis son introduction en bourse sur le marché Euronext à Paris, la Société établit également des états financiers individuels selon les normes IFRS. L'objectif est de pouvoir présenter des données comptables et financières comparables avec la majeure partie des sociétés de son secteur d'activité, et notamment celles qui sont cotées. Ces états financiers constituent un jeu de comptes supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques de la Société qui sont établis selon les principes comptables français.

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 2018.

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. Première application des normes IFRS 15 et IFRS 9

La Société a appliqué pour la première fois les normes IFRS 15 Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients et IFRS 9 Instruments financiers à compter du 1er janvier 2018.

IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients »

La norme IFRS 15 constitue le cadre de référence permettant de déterminer si des produits sont à comptabiliser, pour quel montant et quand ils doivent l'être. Elle remplace les normes IAS 18 Produits des activités ordinaires et IAS 11 Contrats de construction et leurs interprétations. La Société a adopté la norme IFRS 15 en recourant à la méthode de l'impact cumulatif (sans mesures de simplification pratique), avec pour effet une première application de cette norme à sa date d'entrée en vigueur (c'est-à-dire au 1er janvier 2018). Il s'ensuit que les informations mentionnées pour 2017 n'ont pas été retraitées, c'est-à-dire qu'elles sont présentées, comme précédemment, selon les normes IAS 18 et IAS 11, et leurs interprétations. Cette norme n'a pas d'effet significatif sur les états financiers individuels de la société.

Ventes de produits sous licence

Le produits tirés de de la vente sous licence de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Likozam®) étaient reconnus sous IAS 18 lors du transfert des risques et avantages significatifs liés à la propriété à l'acheteur, ce qui correspondait au moment où les biens sont livrés chez les clients. C'est également le cas sous IFRS 15, le moment où les biens sont livrés chez les clients étant également analysé comme celui ou les clients obtiennent le contrôle des produits.

Revenu de partenariats (Contrat avec Primex Pharmaceuticals AG)

Il s'agit d'un accord de cession d'actifs relatifs au produit ADV6209 en anesthésiologie pédiatrique à la société suisse PRIMEX signé en février 2016. Le contrat prévoit un versement initial de 4M€ intervenu en 2016, un paiement additionnel de 3M€ à l'obtention de la première notification positive et des versements complémentaires futurs conditionnés à l'atteinte de certains seuils de ventes futures ainsi que des royalties sur la base d'un pourcentage des ventes futures.

Analyse sous IAS 18

Le versement initial de 4 M€ correspond à :

Pour 2M€ à un financement par Primex de travaux que la Société a réalisé pour obtenir la première notification positive en vue de l'obtention d'une AMM du produit ADV6209. Le produit comptabilisé à ce titre a été reconnu prorata temporis du 1er mars 2016 au 31 décembre 2017 correspondant à la durée de réalisation des travaux devant conduire à l'obtention de la première notification positive. Ce montant a été intégralement reconnu en produits au 31 décembre 2017 (909 k€ en 2016 et 1091K€ en 2017).

Un « success fee » de 2M€ en cas d'obtention de la première notification positive. Ce montant était enregistré en produit constaté d'avance au 31 décembre 2017 la première notification positive n'ayant pas été obtenue.

Le droit à paiement additionnel de 3M€ à l'obtention de la première notification positive et les versements complémentaires futurs conditionnés à la réalisation des ventes futures n'ont pas été pas été comptabilisés au 31 décembre 2017 en l'absence d'atteinte des conditions ouvrant droit à leur réalisation.

Analyse sous IFRS 15

Obligations de performance

Sous IFRS 15, le contrat Primex contient principalement deux obligations de performance :

La réalisation de services permettant le dépôt du dossier d'enregistrement d'ADV6209 auprès de l'autorité compétente en vue d'obtenir la première notification positive ;

La cession d'actifs et droits incorporels (produit, dossier, know-how..) composant l'ADV6209 ;

Contreparties

Le contrat se compose :

D'une contrepartie fixe de 2M€ correspondant à la partie du versement initial non conditionnée à l'obtention de la première notification positive ; cette contrepartie vient en rémunération des services et de la cession des actifs et droits ;

D'une contrepartie variable de 5M€ conditionnée à l'obtention de la première notification positive ;

De contreparties variables liées à la phase de commercialisation.

Les contreparties variables sont considérées comme venant en rémunération des actifs et droits cédés

Reconnaissance des produits

L'obligation de performance liée aux services est considérée comme étant satisfaite au fur et à mesure que les efforts (coûts encourus ou temps passés) sont rendus de la part de la Société.

L'obligation de performance liée à la cession des droits et actifs est considérée comme étant satisfaite à la date de signature de l'accord de cession en février 2016.

La contrepartie fixe de 2M€ couvrant les services et la cession des droits n'a pas fait l'objet d'une allocation retrospective entre les deux obligations de performance dans la mesure ou ces dernières étaient entièrement satisfaites au 31 décembre 2017 et que la Société a choisi la méthode de transition de l'impact cumulatif sans retraitement des informations comparatives.

Les contreparties variables attachées aux cessions de droits et d'actifs sont reconnues en produits dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif des produits comptabilisés. Compte tenu des incertitudes entourant le processus d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la reconnaissance des contreparties liées à la première notification positive a été concomitante à son obtention. A ce titre la société a reconnu un produit de 5M€ le 12 septembre 2018.

Les contreparties variables liées à la commercialisation des produits n'ont pas été reconnues en l'absence de commercialisation effective.

IFRS 9 « Instruments financiers »

La norme IFRS 9 énonce les dispositions en matière de comptabilisation et d'évaluation des actifs et passifs financiers, ainsi que de certains contrats d'achat ou de vente d'actifs non financiers. Cette norme remplace IAS 39 Instruments financiers : Comptabilisation et évaluation. Cette norme n'a pas d'effet significatif sur les états financiers individuels de la société.

4.1.2 Autres normes d'application obligatoire 1er janvier 2018

Un certain nombre d'autres normes nouvelles sont entrées en vigueur au 1er janvier 2018.

Elles sont listées ci-dessous et n'ont aucun effet ou peu d'effet sur les états financiers de la Société :

IAS 16 et IAS 41 -Agriculture Plantes productrices
IAS 19 - Régimes à prestations définies: cotisation des membres du personnel
Amendements IAS 7 - Informations liées aux activités de financement
Amendements IAS 12 - Comptabilisation d'actifs d'impôts différés au titre de pertes latentes
Amendements IAS 27 - Utilisation de la méthode de la mise en équivalence dans les états financiers individuels
Amendements IFRS 2 - Classements et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions
Amendements IFRS 11 - Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans des activités conjointes
Amendements IFRS 10, IFRS 12 et IAS 28 - Clarifications sur l'application de l'exemption de consolidation
Amendements IAS 40 – Transferts d'immeuble de placement

Annual improvements (cycle 2014-2016) - améliorations annuelles des normes IFRS publiées en décembre 2016

4.1.3 Normes applicables à compter du 1er janvier 2019

Par ailleurs, la Société, après évaluation de son impact très limité a choisi de ne pas appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations suivants d'application facultative au 31 décembre 2018 :

IFRS 16 – Locations
Amendements IFRS 9 – Caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative

Ces normes et amendements seront d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2019 où postérieurement, étant précisé que la Société analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur.

La norme IFRS 16 « Contrats de location », remplaçant la norme IAS 17 « Contrats de location » et ses interprétations afférentes, introduit un modèle unique de comptabilisation des contrats de location chez le preneur, 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 des exemptions existent. Le bénéficiaire du contrat devra, 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 devront être comptabilisés pour partie en amortissements dans le résultat opérationnel et pour partie en frais financiers dans le résultat financier. Sur la base de l'analyse menée par la Société, l'impact de cette nouvelle norme sera limité et concernera majoritairement les contrats de location immobilière relatifs aux implantations de Nîmes et Grenoble ainsi que les contrats liés à la location des voitures.

Selon les premières estimations chiffrées, l'impact de la mise en œuvre d'IFRS 16 serait le suivant :

- Augmentation de l'actif immobilisé et des dettes de 121 k€
- L'impact sur le résultat d'exploitation serait non significatif (inférieur à 2 k€)

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.

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.

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 :

faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente,

intention de la Société d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre,

capacité de celle-ci à utiliser ou à vendre cet actif incorporel,

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,

disponibilité de ressources techniques, financières et autres appropriées afin d'achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle, et

capacité d'évaluation de façon fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Les travaux de recherche et développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017, 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 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

Conformément à la norme IAS 17 – Contrats de location, les contrats de location sont classés en deux catégories :

Contrats de location financement
Les contrats de location financement se caractérisent par le transfert de la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété au preneur.

Contrats de location simple
Les contrats de location dans lesquels le bailleur conserve la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de l'actif sont comptabilisés en tant que contrats de location simples. Les charges de loyers sont maintenues en charges opérationnelles et réparties de manière linéaire sur la durée du contrat.

L'ensemble des contrats de la société sont des contrats de location simple.

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.

Les flux futurs de trésorerie sont issus du plan d'affaires établi et validé par la Direction.

5.6 Actifs financiers

Les prêts et créances

Les actifs financiers de la Société correspondent aux dépôts et cautionnements (actifs financiers non courants), aux contrats de liquidité et de rachat de titres, 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 prêts et créances.

Lors de leur comptabilisation initiale, les prêts et créances sont évalués à leur juste valeur augmentée le cas échéant des coûts de transaction qui leur sont directement attribuables. Par la suite, ils sont évalués au coût amorti. 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 périmé, premier sorti (FEFO) ».

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 est 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 est 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 essentiellement de la vente sous licence de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Likozam®). 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.

Revenus de partenariats

Les revenus des partenariats sont comptabilisés en fonction des termes contractuels. Pour les exercices 2018 et 2017 cela concerne uniquement le contrat Primex (cf note 4.1.1.).

5.14 Autres produits de l’activité

Les autres produits de l’activité comportent des couts 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 (cf note 4.1.1 (A), 7.1.12 et 8.2.2).

Subventions

Les subventions sont comptabilisées en produits, au prorata des frais engagés conformément à IAS 20 s’il existe une assurance raisonnable qu’elles seront reçues et que la Société se conformera aux conditions qui leur sont attachées. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans les comptes si le contrat d’attribution est signé, des dépenses ont été engagées, mais que les subventions n’ont pas encore été reçues.

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.

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 obligations convertibles.

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 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.

5.17 Résultat par actions

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.

5.18 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 financement 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.

5.19 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 Président 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.

5.20 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 2018		31 décembre 2017	
Union Européenne	963	100%	557	100%
Reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	**963**	**100%**	**557**	**100%**

7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN

7.1. Notes sur le bilan

7.1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2016	**20**	**20**
Augmentations de l'exercice	3	3
Situation au 31 décembre 2017	**23**	**23**
Augmentations de l'exercice	2	2
Situation au 31 décembre 2018	**25**	**25**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	Logiciels	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2016	**-18**	**-18**
Dotations de l'exercice	-2	-2
Situation au 31 décembre 2017	**-21**	**-21**
Dotations de l'exercice	-2	-2
Situation au 31 décembre 2018	**-22**	**-22**

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES (K€)	Logiciels	Total net
Au 31 décembre 2017	3	3
Au 31 décembre 2018	3	3

7.1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2016	**518**	**116**	**-**	**634**
Augmentations de l'exercice		32		32
Diminutions de l'exercice	-72	-6		-78
Situation au 31 décembre 2017	**446**	**142**	**-**	**588**
Augmentations de l'exercice	65	47	27	140
Diminutions de l'exercice		-12		-12
Situation au 31 décembre 2018	**511**	**177**	**27**	**716**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2016	**-291**	**-61**	**-**	**-352**
Dotations de l'exercice	-80	-16		-96
Diminution de l'exercice	72	2		74
Situation au 31 décembre 2017	**-299**	**-75**	**-**	**-374**
Dotations de l'exercice	-86	-26		-112
Diminution de l'exercice		12		12
Situation au 31 décembre 2018	**-385**	**-90**	**-**	**-474**

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2017	147	67	-	214
Au 31 décembre 2018	127	88	27	242

7.1.3 Actifs financiers non courants & courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	9	9
Valeurs brutes	**9**	**9**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**9**	**9**

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 2018	31 décembre 2017
Autres créances	170	300
Valeurs brutes	**170**	**300**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**170**	**300**

Les autres créances courantes sont composées du solde des liquidités mises à disposition de l'animateur :

dans le cadre du contrat de liquidité afin de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres de la Société (pour 70 k€ en 2018 et 300 k€ en 2017),

ainsi que dans le cadre d'un contrat d'intermédiation concernant un programme de rachat d'actions non encore activé au 31 décembre 2018 pour 100 k€

7.1.4 Stocks et en-cours

STOCKS (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Stocks de produits finis	99	24
Stocks de marchandises	261	207
Valeurs brutes	**360**	**231**
Dépréciations	-52	-68
Valeurs nettes	**308**	**163**

Les produits finis correspondent aux produits finis pour l'ADV7103 dans le cadre des ventes avec une autorisation temporaire d'utilisation dans plusieurs pays Européen.

Les marchandises correspondent aux produits « Likozam » et « Levidcen », produits commercialisés et vendus en France. La dépréciation correspond principalement aux produits avec une péremption courte.

7.1.5 Clients

CLIENTS (K€)	Valeur brute	Echu	Non Echu	Dépréciation	Valeur Nette
Situation au 31 décembre 2018	3 344	126	3 218	-8	3 336
Situation au 31 décembre 2017	225	111	114	-2	223

Au 31 décembre 2018, le poste client intègre 3.000 K€ à recevoir de la société Primex au 1er semestre 2019.

7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Crédit d'impôt recherche	821	870
Crédit d'impôt compétitivité emploi	21	16
Sous-Total	843	886
Créances fiscales (TVA,...)	222	444
Charges constatées d'avance	1 468	104
Débiteurs divers	5	5
Valeurs brutes	**2 538**	**1 439**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**2 538**	**1 439**

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2018 correspond à celui demandé au titre de l'exercice 2018, le montant au 31 décembre 2017 à celui demandé au titre de l'exercice 2017.

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payé à un CRO pour le début de l'étude clinique avec ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Comptes bancaires courants	26 232	36 183
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**26 232**	**36 183**

7.1.8 Capital social

Nombre d'actions	Actions ordinaires	actions de préférence de catégorie A	actions de préférence de catégorie B	actions de préférence de catégorie C	actions de préférence de catégorie O'	TOTAL
Situation au 31 décembre 2016	**216 208**	**322 022**	**236 026**	**-**	**-**	**774 256**
Augmentation de capital - 13 mars 2017				503 157		**503 157**
Conversion en actions O' - 13 mars 2017	-91 208				91 208	**-**
Division par cinq du nominal - 24 octobre 2017	625 000	1 610 110	1 180 130	2 515 785	456 040	**6 387 065**
Introduction en bourse - 6 décembre 2017	1 924 448					**1 924 448**
Réduction de capital - 7 décembre 2017				-308 817		**-308 817**
Conversion en actions ordinaires - 7 décembre 2017	5 453 248	-1 610 110	-1 180 130	-2 206 968	-456 040	**-**
Situation au 31 décembre 2017	**8 002 696**	**-**	**-**	**-**	**-**	**8 002 696**
Augmentation de capital - 05 janvier 2018	59 648					**59 648**
Situation au 31 décembre 2018	**8 062 344**	**-**	**-**	**-**	**-**	**8 062 344**

Au 31 décembre 2018, le capital social de la Société est composé 8.062.344 actions ordinaires entièrement libérées d'une valeur nominale de 0,20 euro.

L'augmentation du capital de 59 648 actions le 5 janvier 2018, concerne la fin du processus d'introduction en bourse avec l'exercice partiel de la surallocation. Celui-ci a donné lieu à l'émission de 59.648 actions nouvelles supplémentaires au prix de l'offre, soit 14,03 € par action, pour un montant total de 743 717,56 euros (net des frais liés à l'émission).

7.1.9 Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (K€)	Pensions et retraites	Total
Situation au 31 décembre 2016	**80**	**80**
Dotation de l'exercice	21	21
Pertes / (Gains) actuariels	5	5
Situation au 31 décembre 2017	**106**	**106**
Dotation de l'exercice	26	26
Pertes / (Gains) actuariels	16	16
Situation au 31 décembre 2018	**148**	**148**
A moins d'un an au 31 décembre 2018	-	-
A plus d'un an au 31 décembre 2018	148	148

7.1.10 Retraite – Avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées en compte de résultat s'élèvent à 26 k€ en 2018 et 21 k€ en 2017.

Les provisions pour indemnités de départ à la retraite sont évaluées sur la base des principales données actuarielles suivantes :

	31 décembre 2018	31 décembre 2017 (*)
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	1,55%	1,49%
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%

C : cadres ; NC : non cadres

Le tableau des mouvements de l'engagement de retraite entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2018 est donné ci-après :

		impact sur le résultat			impact autres éléments résultat global	
	1er janv	coût service rendus	coût financier	ss-total	écarts actuariels	31 déc
2017 - Engagement global	80	19	1	**21**	5	106
2018 - Engagement global	106	25	2	**26**	16	148

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 2018 et 31 décembre 2017.

7.1.11 Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2016	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2017
Emprunts bancaires	94	500	-80	-172	342
Avances conditionnées	112				112
Emprunt obligataire	-			-	-
Dettes financières non courantes	**206**	**500**	**-80**	**-172**	**454**
Emprunts bancaires	50		-50	172	172
Avances conditionnées	466		-391		75
Emprunt obligataire	3 061			-3 061	-
Dettes financières courantes	**3 578**	**-**	**-441**	**-2 889**	**248**
Total	**3 784**	**500**	**-521**	**-3 061**	**701**

Echéancement (K€)	31 décembre 2017
Inférieur à un an	248
Compris entre un et cinq ans	342
Supérieur à cinq ans	112
Total	**701**

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2017	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2018
Emprunts bancaires	342			-170	172
Avances conditionnées	112			-112	-
Dettes financières non courantes	**454**	**-**	**-**	**-282**	**172**
Emprunts bancaires	172		-172	170	170
Avances conditionnées	75			1	76
Emprunt obligataire	-			-	-
Dettes financières courantes	**248**	**-**	**-172**	**171**	**248**
Total	**701**	**-**	**-172**	**-111**	**420**

Echéancement (K€)	31 décembre 2018
Inférieur à un an	248
Compris entre un et cinq ans	172
Supérieur à cinq ans	-
Total	**420**

Emprunts bancaires

La Société a contracté au cours du premier semestre 2017 un emprunt de nominal de 500k€ 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 emprunt bancaire comprend également un emprunt destiné au financement de matériel et équipement avec un taux d'intérêt de 2.45%.

Avances Remboursables

Les avances conditionnées font l'objet de contrats avec BPI France (ex-OSEO). Au 31 décembre 2018, la Société ne bénéficie plus que d'un contrat d'avance remboursable, car le 2 mars 2018, Bpifrance Financement a décidé de transformer l'avance remboursable TOUPI de 112K€ en subvention.

Les principaux termes de cette avance remboursable du projet FORMS4KIDS sont présentés ci-après :

Cette aide accordée par OSEO INNOVATION d'un montant de 220 k€, ne portant pas intérêt, est relative au financement du développement de formulations et de dispositifs médicaux adaptés à la problématique pédiatrique.

Le montant de la dette résiduelle liée à cette avance remboursable s'élève à 76 k€ au 31 décembre 2017 et correspond à la différence entre les sommes encaissées par la Société soit 101 k€ et le remboursement partiel de cette avance conditionnée soit 25 k€.

La société a constaté l'échec du projet en août 2015 et attend que BPI France (ex-OSEO) prononce officiellement le constat d'échec commercial du programme. Une fois l'échec officiellement constatée, l'avance remboursable deviendra une subvention acquise.

7.1.12 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Dettes sociales	839	667
Dettes fiscales	65	31
Avances et acomptes reçus		2 000
Autres créditeurs	403	204
Sous-Total	1 307	2 901
Dettes fournisseurs	1 569	1 314
Produits constatés d'avance		
TOTAL	**2 876**	**4 215**

Echéancement (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Inférieur à un an	2 876	4 215
Supérieur à un an		
TOTAL	**2 876**	**4 215**

Au 31 décembre 2017, les avances et acomptes reçus sont liés au versement initialement reçu sur le contrat PRIMEX signé le 12 février 2016. Cette avance a été reconnue en produit au cours de

l'exercice 2018 suite à l'obtention le 12 septembre 2018 de la première notification positive sur l'ADV 6209 objet du contrat avec primex (cf note 4.1.1.(A))

Le poste des autres créditeurs contient principalement les reversements ou remises aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale.

7.1.13 Instruments financiers

En K€	Catégories	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	9	9	9	9
Clients et autres débiteurs	A	3 336	3 336	223	223
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	-	-	-	-
Total		**3 346**	**3 346**	**232**	**232**
Passif					
Passifs financiers (part à plus et à moins d'un an)	C	420	420	702	702
Fournisseurs et autres débiteurs	C	1 569	1 569	1 314	1 314
Total		**1 989**	**1 989**	**2 016**	**2 016**

A - Prêts et créances
B - Actifs en juste valeur par le résultat
C - Passifs évalués au coût amorti
D - Passifs évalués en juste valeur par le résultat

Pour les actifs et passifs financiers courants, leur valeur nette comptable est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur.

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€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Résultat net	-5 015	-6 048
Amortissements et provisions	131	186
Paiement fondé sur des actions	500	822
Autres produits et charges calculés	-111	-62
Cout de l'endettement financier net	10	69
Capacité d'autofinancement	**-4 484**	**-5 032**
Incidence de la variation des stocks	-145	129
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	-4 213	-569
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 339	-328
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**-10 181**	**-5 801**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-142	-35
Actions auto détenues	-330	
Acquisition d'actifs financiers	130	-303
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	**-342**	**-338**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	744	40 830
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	500
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-172	-521
Intérêts reçus (versés)		-69
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**571**	**40 739**
Variation de la trésorerie	**-9 951**	**34 600**
Trésorerie d'ouverture	36 183	1 583
Trésorerie de clôture	26 232	36 183

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 se sont élevés à respectivement - 10 181 k€ et -5 801 k€.

En 2018 la variation des créances clients est lié au paiement d'étape de Primex (cf note 4.1.1 (A)), et payable en 2019.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement se sont élevés respectivement à respectivement -342K€ et -338K€.

Le flux de trésorerie lié au financement en 2017 s'explique par les opérations sur le capital ainsi que l'introduction en bourse. En 2018 elle concerne la fin du processus d'introduction en bourse avec l'exercice partiel de la surallocation. Celui-ci a donné lieu à l'émission de 59.648 actions nouvelles supplémentaires au prix de l'offre, soit 14,03 € par action, pour un montant total de 743 717,56 euros (net des frais liés à l'émission).

8.2. Notes sur le compte de résultat

8.2.1 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
Ventes de marchandises Union Européenne	963	100%	557	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	**963**	**100%**	**557**	**100%**

Les ventes de marchandises concernent principalement 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 (autorisation temporaire d'utilisation). En 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103 en ATU nominative.

8.2.2 Revenus des partenariats

Revenues des partenariats (K€)	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
Primex	5 000	100%	1 091	100%
Revenues des partenriats	**5 000**	**100%**	**1 092**	**100%**

Les revenus des partenariats ont été générés par le contrat PRIMEX (cf note 4.1.1 (A) et 7.1.12).

8.2.3 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
Crédit Impôt Recherche	821	85%	861	93%
Crédit Impôt Compétitivité Emploi	21	2%	16	2%
Subventions	111	12%	4	0%
Autres produits	8	1%	42	5%
Autres produits de l'activité	**961**	**100%**	**924**	**100%**

Au 31 décembre 2018, les subventions sont liées à l'arrêt du projet TOUPI.

8.2.4 Détails des charges par nature

31 décembre 2018 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 799	995	750	3 544
Dotations nettes aux amortissements	86	-	28	114
Autre couts externes	5 333	1 225	1 526	8 085
Total	**7 218**	**2 220**	**2 304**	**11 742**

31 décembre 2017 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	2 039	843	442	3 324
Dotations nettes aux amortissements	87	1	9	97
Autre couts externes	2 830	651	1 330	4 811
Achats consommés	**4 956**	**1 495**	**1 781**	**8 233**

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 500 k€ et 822 k€ euros au titre de 2018 et de 2017 respectivement.

L'augmentation des autres couts externes en frais de recherche et développement est lié à l'avancement de deux nouvelles études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe.

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 80.000 BSPCE à un salarié au cours de l'exercice 2018 :

Vesting	NA	NA	- 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		- 25% exerçable à l'attribution - 25% si obtention pour les deux produits en licence (ADV5803 et 5901) pour l'enregistrement FR avant le 31/12/2014 - 25 % si recrutement dernier patient avant le 31/03/2015 des 24 patient de l'étude pivot II/III visant l'enregistrement de l'ADV 7103 - 25% en cas et à compter de la réalisation de CA 350K€ en 2014 (hors licence et autres contrats de distribution)	- 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		- 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
Durée de validité	07/08/2019	07/08/2019	19/10/2019	19/10/2019	19/10/2019	03/01/2021	17/04/2022	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2017	13 320	6 660	32 617	10 409	6 054	31 000	5 000	10 650	72 000	20 000	0
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2018	13 320	6 660	32 617	10 409	6 054	31 000	5 000	10 650	72 000	20 000	80 000
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2017	66 600	33 300	163 085	52 045	30 270	155 000	20 000	26 625	0	100 000	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2018	**66 600**	**33 300**	**163 085**	**52 045**	**30 270**	**155 000**	**25 000**	**53 250**	**90 000**	**100 000**	**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 hypohèses	BSPCE 2008	BSA 2008	BSPCE 2011 - pool 2	BSA 2011	BSPCE 2011 Bis	BSPCE 2013/1	BSA 2013	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017 - Pool 1	BSPCE 2017 - Pool 2	BSPCE	TOTAL
Maturité	10 ans	10 ans	7 ans	7 ans	5 ans	7 ans	7 ans	7 ans	7 ans	7 ans	10 ans	
Iboxx EUR Non financial AAA	1,12%	1,12%	1,12%	1,12%	1,12%	1,12%	1,12%	1,12%	1,23%	1,23%	1,11%	
Volatilité	35,43%	35,43%	35,43%	35,43%	35,43%	35,43%	35,43%	35,43%	62,36%	60,80%	14,10%	
Dividendes attendus	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	
Prix du sous-jacent	6,65 €	6,65 €	6,65 €	6,65 €	6,65 €	6,65 €	6,65 €	6,65 €	7,54 €	7,54 €	10,90 €	
Prix d'exercice	2,00 €	2,00 €	3,22 €	3,22 €	3,22 €	3,22 €	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	
Juste valeur de l'option	**4,54 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,29 €**	**3,18 €**	**2,51 €**	**1,26 €**	

Charge IFRS 2 - salariés au 31/12/2017	7,8 k€	13,0 k€	33,6 k€	19,0 k€	9,7 k€	24 k€	14,6 k€	23,0 k€	73,5 k€	62,8 k€	-	**281 k€**
Charge IFRS 2 - dirigeants au 31/12/2017	18,2 k€	-	34,0 k€	-	34,6 k€	33,3 k€	-	12,4 k€	220,4 k€	188,2 k€	-	**541 k€**

Charge IFRS 2 - salariés au 31/12/2018	0k€	0k€	0k€	0k€	0k€	0k€	4k€	5k€	121k€	0k€	0k€	**130k€**
Charge IFRS 2 - dirigeants au 31/12/2018	0k€	0k€	0k€	0k€	0k€	0k€	0k€	2k€	364k€	0k€	3k€	**370k€**

8.2.5 Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Gain de change	290	5
Revenus des VMP	18	
Perte de change	-19	-7
Autres produits / (charges) financiers	**289**	**-3**
Intérêts des empunts et avances conditionnées	-10	-11
Intérêts des obligations convertibles		-58
Autres charges financières	-2	-
Charges financières	**-12**	**-69**
Résultat financier	**277**	**-72**

8.2.6 Impôts sur les résultats

CHARGES D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Impôts exigibles		
Impôts différés		
Charge d'impôt	**-**	**-**

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 2018	31 décembre 2017
Résultat net	-5 015	-6 048
Impôts sur les bénéfices	-	-
Résultat avant impôt	**-5 015**	**-6 048**
Taux d'impôt théorique	28,00%	33,33%
Produit d'impôt théorique	**1 404**	**2 016**
Déficit de l'exercice non activé	**-1 548**	-2 724
Crédits d'impôts	**236**	292
Effet d'impôt sur retraitement de la production immobilisée	**-**	
Effet d'impôt sur les frais d'IPO imputés sur la prime d'émission	**26**	692
Effet d'impôt sur le retraitement IFRS 2	**-140**	-274
Autres	**22**	-3
Charge nette d'impôt	**-0**	**0**

Le montant en base des déficits reportables s'élève à 32,1 M€ au 31 décembre 2018 (26,2 M€ au 31 décembre 2017). La société n'a pas constaté d'actif d'impôts différés au titre des déficits reportables et des différences temporelles.

8.2.7 Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-5 015	-6 048
Nombres d'actions ordinaires	8 037 632	8 002 696
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 036 977	6 008 161
Résultat en euros par action	**-0,62**	**-1,01**
Résultat dilué en euros par action	**-0,62**	**-1,01**

8.2.8 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.

Aucun contrat avec une partie liée était en cours d'exécution en 2018, et aucun contrat n'a été conclus au cours de l'année.

8.2.9 Rémunération des dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants de la Société correspondent au Président Directeur Général et aux Directeurs Généraux Délégués.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (€)	Total au 31 décembre 2018	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 31 décembre 2017	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président directeur général et des directeur généraux délégués	1 069 659	698 926	370 733	1 125 953	576 465	549 488

(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.

8.2.10 Honoraires des commissaires aux comptes et membres de leurs réseaux

	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) HorsTaxe	KPMG		KPMG	
Audit				
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	102	92%	96	31%
Services autre que la certification des comptes	9	8%	213	69%
Honoraires commissaires aux comptes	**111**	**100%**	**309**	**100%**

8.2.11 Effectifs moyens

EFFECTIFS MOYENS	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Cadres	23	19
Employés	3	1
Effectifs moyens	**26**	**20**

9 ENGAGEMENTS FINANCIERS

ENGAGEMENTS FINANCIERS (En K€)	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Engagements donnés		
Nantissements de fonds de commerce	691	691
Bail commercial	60	61
Engagements donnés	**751**	**752**
Engagements reçus	-	-
Engagements nets	**751**	**752**

10 RISQUES

10.1 Risque de liquidité

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. Cependant, la Société n'est pas exposée à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts du fait de l'existence de covenants.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses activités.

L'échéancier des passifs financiers est ventilé ci-dessous :

Au 31 décembre 2018	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	171	172	-	343
Avance conditionnées	76			76
Dettes fiscales et sociales	904	-	-	904
Avances et acomptes reçus	-			-
Dettes Fournisseurs	1 569			1 569
Autres créditeurs	403			403
TOTAL	**3 123**	**172**	**-**	**3 295**

Au 31 décembre 2017	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	172	342	-	514
Avance conditionnées	76		111	187
Dettes fiscales et sociales	697	-	-	697
Avances et acomptes reçus	2 000			2 000
Dettes Fournisseurs	1 314			1 314
Autres créditeurs	204			204
TOTAL	**4 463**	**342**	**111**	**4 916**

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 2018, 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 du caractère peu significatif des transactions effectuées en devises limitées pour l'heure aux coûts de l'étude clinique Arena 2.

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité, notamment lié 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 2017, 2018 et 2019

18.2.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Chiffre d'affaires	6-2-1	757	438	249
Revenu des partenariats	6-2-2			
Autres produits de l'activité	6-2-3	369	475	976
Produits des activités courantes		**1 125**	**913**	**1 225**
Coût des marchandises vendues		-334	-214	-114
Frais de recherche et développement	6-2-4	-3 948	-2 909	-2 233
Frais de commercialisation et de marketing	6-2-4	-1 960	-949	-620
Frais de structure et généraux	6-2-4	-1 659	-814	-533
Résultat opérationnel		**-6 776**	**-3 974**	**-2 275**
Coût de l'endettement financier	6-2-5	-5	-24	-63
Autres produits / charges financiers	6-2-5	-25	234	2
Résultat avant impôt		**-6 806**	**-3 764**	**-2 336**
Impôts sur les bénéfices		-	-	
Résultat Net		**-6 806**	**-3 764**	**-2 337**
Résultat par action (€/action)	6-2-6	-0,85	-0,47	-0,43
Résultat dilué par action (€/action)	6-2-6	-0,85	-0,47	-0,43

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Résultat Net		**-6 806**	**-3 764**	**-2 337**
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		-17	-10	-4
Effet d'impôt				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		**-17**	**-10**	**-4**
Résultat global		**-6 823**	**-3 774**	**-2 341**

(*) Les revenus de partenariat étaient précédemment intégrés dans les autres produits de l'activité. Ils ont été isolés sur une ligne distinct pour se conformer à la présentation de 2018

18.2.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	Notes	30 juin 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Immobilisations incorporelles		3	3	3
Immobilisations corporelles	6-1-1	1 532	242	214
Autres actifs financiers		119	9	9
Actifs non courants		**1 655**	**254**	**226**
Stocks et en-cours		473	308	163
Clients	6-1-2	502	3 336	223
Crédits d'impôt	6-1-3	1 179	843	886
Autres actifs courants	6-1-3	2 452	1 695	553
Actifs financiers	6-1-4	234	170	300
Trésorerie et équivalents trésorerie	6-1-4	21 835	26 232	36 183
Actifs courants		**26 676**	**32 585**	**38 308**
Total actif		**28 331**	**32 839**	**38 533**

18.2.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	Notes	30 juin 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Capital social	6-1-5	1 618	1 612	1 601
Primes liées au capital		52 692	52 296	51 895
Réserves		-24 499	-19 500	-13 937
Résultat net		-6 806	-5 015	-6 048
Total Capitaux Propres		**23 005**	**29 394**	**33 511**
Emprunts et dettes financières	6-1-6	1 191	172	454
Provisions	6-1-7	185	148	106
Passifs non courants		**1 376**	**321**	**560**
Emprunts et dettes financières	6-1-6	385	248	248
Fournisseurs	6-1-7	2 034	1 569	1 314
Autres passifs courants	6-1-7	1 529	1 306	2 901
Passifs courants		**3 949**	**3 123**	**4 463**
Total passif		**28 331**	**32 839**	**38 533**

18.2.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018	30 juin 2017
Résultat net	-6 806	-3 764	-2 337
Amortissements et provisions	313	108	62
Paiement fondé sur des actions	299	317	224
Autres produits et charges calculés	-139	-111	-
Cout de l'endettement financier net	5	2	63
Capacité d'autofinancement	**-6 328**	**-3 448**	**-1 988**
Incidence de la variation des stocks	-165	-193	21
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	1 741	407	-491
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	688	-395	-476
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**-4 064**	**-3 629**	**-2 934**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-109	-108	-18
Actions auto détenues	-64	-138	
Acquisition (cession) d'actifs financiers	-110		
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	**-282**	**-246**	**-18**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	71	744	15 819
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	-	500
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-123	-85	-438
Intérêts reçus (versés)		-	-66
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**-52**	**659**	**15 815**
Variation de la trésorerie	**-4 397**	**-3 216**	**12 865**
Trésorerie d'ouverture	26 232	36 183	1 583
Trésorerie de clôture	21 835	32 967	14 448

18.2.5 Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1er janvier 2017	**774 256**	**774**	**8 829**	**-14 755**	**-5 151**
Résultat de la période				-2 337	-2 337
Autres éléments du résultat global, après impôts				-4	-4
Résultat global		**-**	**-**	**-2 341**	**-2 341**
Augmentation de capital	503 157	503	18 377		18 880
Paiement fondé sur des actions				224	224
Situation au 30 juin 2017	**1 277 413**	**1 277**	**27 206**	**-16 872**	**11 611**
Situation au 1er janvier 2018	**8 002 696**	**1 601**	**51 894**	**-19 984**	**33 511**
Résultat de la période				-3 764	-3 764
Autres éléments du résultat global, après impôts				-10	-10
Résultat global		**-**	**-**	**-3 774**	**-3 774**
Augmentation de capital	59 648	12	732		744
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			-256		-256
Paiement fondé sur des actions				317	317
Situation au 30 juin 2018	**8 062 344**	**1 612**	**52 370**	**-23 441**	**30 542**
Situation au 1er janvier 2019	**8 062 344**	**1 612**	**52 626**	**-24 845**	**29 394**
Résultat de la période				-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts				-17	-17
Résultat global	**-**	**-**	**-**	**-6 822**	**-6 822**
Augmentation de capital	25 310	5	66		71
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				64	64
Paiements fondés sur des actions				299	299
Situation au 30 juin 2019	**8 087 654**	**1 618**	**52 692**	**-31 305**	**23 005**

18.2.6 Notes Annexes

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 2 rue Briçonnet – 30000 NIMES.

Les informations communiquées en annexe font partie intégrante des états financiers individuels semestriels résumés de la Société au 30 juin 2019 arrêtée par le Conseil d'Administration le 23 septembre 2019

1. Description de l'activité de la Société

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 ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), 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 Pharmceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble de conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies du rein.

En 2017, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission européenne dans 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 des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 fait l'objet d'une soumission centralisée de demande d'autorisation 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 récemment 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 commercialiser ses produits via sa propre infrastructure qui est en cours de mise en place. 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 pédiatriques néphrologues et neurologues.

Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels elle a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Basée à Nîmes, Grenoble et Paris, Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles en 2019 en cotation croisée.

2. Faits marquants

2.1. Principaux Evènements de 2019

- Le 7 janvier 2019, Advicenne obtient de l'agence de santé belge (FAMHP – Federal Agency for Medicines and Health Products) l'autorisation d'initier un essai clinique pivot de phase II/III (étude CORAL) avec son candidat médicament phare, ADV7103, dans la cystinurie.

- Le 12 mars 2019 la société a déposé le dossier de demande de mise sur le marché de son produit phare ADV7103 dans l'acidose tubulaire renale distale (ATRd).

- Advicenne annonce le 12 juin 2019 le succès de la cotation de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Bruxelles

- Le 13 juin, Advicenne a confirmé la prévalence de l'ATRd et cystinurie à la conférence ISPOR

2.2. Evénements postérieurs à la clôture

- Le 18 juillet 2019, Advicenne a annoncé avoir obtenu un accord de financement de La Banque Européenne d'Investissement pour 20 millions d'euros en 3 tranches de 7,5, 5 et 7,5 millions d'euros chacune

- Le 17 juillet 2019le conseil d'administration a procédé à l'attribution de 200.000 BSPCE avec condition de performance soit 2,4% du capital émis à date.

- Le 30 Août la société a annoncé le recrutement de son premier patient américain dans l'étude ARENA2 : étude pivot de phase II/III avec ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

- Le 4 septembre la société a annoncé avoir sécurisé l'approvisionnement à long terme de son produit phare en signant un accord de production mondial avec le groupe Lunbeck

3. Etats Financiers

3.1. Tableau du bilan

ACTIF (K€)	Notes	30 juin 2019	31 décembre 2018
Immobilisations incorporelles		3	3
Immobilisations corporelles	6-1-1	1 532	242
Autres actifs financiers		119	9
Actifs non courants		**1 655**	**254**
Stocks et en-cours		473	308
Clients	6-1-2	502	3 336
Crédits d'impôt	6-1-3	1 179	843
Autres actifs courants	6-1-3	2 452	1 695
Actifs financiers	6-1-4	234	170
Trésorerie et équivalents trésorerie	6-1-4	21 835	26 232
Actifs courants		**26 676**	**32 585**
Total actif		**28 331**	**32 839**

PASSIF (K€)	Notes	30 juin 2019	31 décembre 2018
Capital social	6-1-5	1 618	1 612
Primes liées au capital		52 692	52 626
Réserves		-24 499	-19 830
Résultat net		-6 806	-5 015
Total Capitaux Propres		**23 005**	**29 394**
Emprunts et dettes financières	6-1-6	1 191	172
Provisions	6-1-7	185	148
Passifs non courants		**1 376**	**321**
Emprunts et dettes financières	6-1-6	385	248
Fournisseurs	6-1-7	2 034	1 569
Autres passifs courants	6-1-7	1 529	1 306
Passifs courants		**3 949**	**3 123**
Total passif		**28 331**	**32 839**

3.2. Tableau du compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	30 juin 2019	30 juin 2018
Chiffre d'affaires	6-2-1	757	438
Revenu des partenariats	6-2-2		
Autres produits de l'activité	6-2-3	369	475
Produits des activités courantes		**1 125**	**913**
Coût des marchandises vendues		-334	-214
Frais de recherche et développement	6-2-4	-3 948	-2 909
Frais de commercialisation et de marketing	6-2-4	-1 960	-949
Frais de structure et généraux	6-2-4	-1 659	-814
Résultat opérationnel		**-6 776**	**-3 974**
Coût de l'endettement financier	6-2-5	-5	-24
Autres produits / charges financiers	6-2-5	-25	234
Résultat avant impôt		**-6 806**	**-3 764**
Impôts sur les bénéfices		-	-
Résultat Net		**-6 806**	**-3 764**
Résultat par action (€/action)	6-2-6	-0,85	-0,47
Résultat dilué par action (€/action)	6-2-6	-0,85	-0,47

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat Net		**-6 806**	**-3 764**
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		-17	-10
Effet d'impôt			
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		**-17**	**-10**
Résultat global		**-6 823**	**-3 774**

3.3. Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1er janvier 2018	**8 002 696**	**1 601**	**51 894**	**-19 984**	**33 511**
Résultat de la période				-3 764	-3 764
Autres éléments du résultat global, après impôts				-10	-10
Résultat global		**-**	**-**	**-3 774**	**-3 774**
Augmentation de capital	59 648	12	732		744
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			-256		-256
Paiement fondé sur des actions				317	317
Situation au 30 juin 2018	**8 062 344**	**1 612**	**52 370**	**-23 441**	**30 542**
Situation au 1er janvier 2019	**8 062 344**	**1 612**	**52 626**	**-24 845**	**29 394**
Résultat de la période				-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts				-17	-17
Résultat global	**-**	**-**	**-**	**-6 822**	**-6 822**
Augmentation de capital	25 310	5	66		71
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				64	64
Paiements fondés sur des actions				299	299
Situation au 30 juin 2019	**8 087 654**	**1 618**	**52 692**	**-31 305**	**23 005**

- L'augmentation de capital de 71K€ en 2019 résulte de l'exercice de BSA et BSPCE
- L'augmentation de capital de 744K€ en 2018 correspond à l'option de surallocation
- Les mouvements sur des titres d'autocontrôle sont de 66K€ au premier semestre 2019 et de 256K€ au premier semestre 2018. Ils résultent de la mise en place du contrat de liquidité

3.4. Tableau de flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat net	-6 806	-3 764
Amortissements et provisions	313	108
Paiement fondé sur des actions	299	317
Autres produits et charges calculés	-139	-111
Cout de l'endettement financier net	5	2
Capacité d'autofinancement	**-6 328**	**-3 448**
Incidence de la variation des stocks	-165	-193
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	1 741	407
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	688	-395
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**-4 064**	**-3 629**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-109	-108
Actions auto détenues	-64	-138
Acquisition (cession) d'actifs financiers	-110	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	**-282**	**-246**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	71	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-123	-85
Intérêts reçus (versés)		-
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**-52**	**659**
Variation de la trésorerie	**-4 397**	**-3 216**
Trésorerie d'ouverture	26 232	36 183
Trésorerie de clôture	21 835	32 967

4. Principes et méthodes comptables significatives

4.1. Principe comptable

Les états financiers individuels semestriels résumés de la Société 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 de la Société établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018.

À l'exception des mentions ci-après, les principes et méthodes comptables utilisés pour la préparation des états financiers individuels semestriels résumés sont identiques à ceux retenus pour les états financiers individuels de la Société établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018.

La société a également adopté les normes, amendements et interprétations suivants qui sont applicables au 1er janvier 2019. Leur date d'application coïncide avec celles de l'IASB :

- IFRS 16

- Amendement à IFRS 9,

- IFRIC 23 – Incertitude relative aux traitements fiscaux,

- Améliorations annuelles des IFRS – Cycle 2015-2017 ;

- Amendements à IAS 28 – Intérêts à long terme dans les entreprises associées et co-entreprises,

- Amendements à IAS 19, Modification, réduction ou liquidation de régime.

A part IFRS 16 qui concerne les contrats de location, les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 30 juin 2019, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes.

Les normes et interprétations d'application facultative au 30 juin 2019 n'ont pas été appliquées par anticipation. La société n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

4.2. Contrats de location

La Société a appliqué pour la première fois la norme IFRS 16 « contrats de location » qui introduit un nouveau modèle de comptabilisation des contrats de location et qui est d'application obligatoire au 1er janvier 2019. La norme IFRS 16 « Contrats de location », remplace la norme IAS 17 « Contrats de location » et ses interprétations afférentes, introduit un modèle unique de comptabilisation des contrats de location chez le preneur, 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 des exemptions existent. 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 amortissements dans le résultat opérationnel et pour partie en frais financiers dans le résultat financier. L'impact de cette nouvelle norme concerne majoritairement les contrats de location immobilière relatifs aux implantations de Nîmes, Grenoble et Paris ainsi que les contrats liés à la location des voitures.

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.

Ne sont pas éligibles à un traitement comptable selon la norme IFRS 16, les contrats ou les actifs qui présentent les caractéristiques suivantes :

- Contrats qui n'excèdent pas douze mois, option de renouvellement économiquement incitatives comprises.

- Contrats avec option d'achat sont exclus de cette catégorie.

- Actif utilisable seul (ou avec des ressources facilement disponibles) ni dépendant, ni fortement lié, à d'autres actifs.

- Valeur à neuf de l'actif sous-jacent faible sur une base absolue (<5 K€ à neuf)

La norme IFRS 16 a été appliquée par la société au 1er janvier 2019 selon la méthode rétrospective simplifiée.

Les taux d'actualisation ont été déterminé en fonction de la durée résiduelle des contrats existants au 1er janvier 2019. Le montant estimé au 1er janvier 2019 de la dette et, de l'actif représentatif du droit d'utilisation des biens concernés a été estimé à 1,2 millions d'euros.

La durée des deux contrats de location les plus importants entrant dans le champ d'application de IFRS 16 en date du 30 juin 2019 s'élève à 9 ans.

Le taux d'emprunt marginal moyen au 30 juin 2019 est de 2,5 %.

Les impacts de l'application de cette norme sur le compte de résultat de la période ne sont pas significatifs.

4.3. 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

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.

4.4. Caractère saisonnier de l'activité

L'activité de la Société n'est pas considérée comme étant cyclique ou saisonnière.

5. Informations sectorielles

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

6. Notes relatives sur le bilan et le compte de résultat

6.1. Notes sur le bilan

6.1.1. Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrain et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2017	**-**	**446**	**142**	**-**	**588**
Augmentations de l'exercice		65	47	27	32
Diminutions de l'exercice			-12		-78
Situation au 31 décembre 2018	**-**	**511**	**177**	**27**	**716**
Augmentations de l'exercice		55	44	32	131
Diminutions de l'exercice			-16	-27	-43
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentation droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 30 juin 2019	**1 261**	**566**	**225**	**32**	**2 085**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Terrain et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2017		**-299**	**-75**	**-**	**-374**
Dotations de l'exercice		-86	-26		-96
Diminution de l'exercice			12		74
Situation au 31 décembre 2018	**-**	**-385**	**-90**	**-**	**-474**
Dotations de l'exercice		-38	-16		-54
Diminution de l'exercice			16		16
Dotation droit d'utilisation (IFRS 16)	-36		-4		-40
Dépréciation					-
Ecart de conversion					-
Situation au 30 juin 2019	**-36**	**-423**	**-93**	**-**	**-552**

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Terrain et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 1er janvier 2018	-	147	67	-	214
Au 31 décembre 2018	-	127	88	27	242
Au 30 juin 2019	1 225	144	132	32	1 532

6.1.2. Clients

CLIENTS (K€)	Valeur brute	Echu	Non Echu	Dépréciation	Valeur Nette
Situation au 30 juin 2019	528	221	307	-26	502
Situation au 31 décembre 2018	3 344	126	3 218	-8	3 336

La diminution des créances client est lié au paiement de 3M€ par Primex pour l'obtention du paiement d'étape en septembre 2018.

6.1.3. Créances d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Crédit d'impôt recherche	1 179	821
Crédit d'impôt compétitivité emploi	-	21
Sous-Total	1 179	843
Créances fiscales (TVA,…)	293	222
Charges constatées d'avance	2 097	1 468
Débiteurs divers	62	5
Valeurs brutes	**3 631**	**2 538**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**3 631**	**2 538**

Le montant du CIR dans les comptes clos au 30 juin 2019 correspond pour 368 K€ à l'estimation du produit à recevoir lié aux dépenses du premier semestre 2019, et pour 811 K€ au CIR demandé au titre de l'exercice 2018 qui a été encaissé durant le mois de juillet.

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2018, correspondait intégralement au CIR demandé au titre de l'exercice 2018

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payée pour l'initiation de l'étude clinique pivotale phase II/III d'ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis.

6.1.4. Trésorerie et équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Comptes bancaires courants	21 835	26 232
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**21 835**	**26 232**

6.1.5. Capital social

Au 30 juin 2019, suite à l'exercice des BSPCE/BSA en juin 2019, le capital social de la Société est composé de 8 087 654 actions ordinaires entièrement libérées et d'une valeur nominale unitaire de 0,20 euro.

6.1.6. Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 Décembre 2017	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30-juin-18
Emprunts bancaires	342			-84	258
Avances conditionnées	112			-112	-
Dettes financières non courantes	**454**	**-**	**-**	**-196**	**258**
Emprunts bancaires	172		-85	88	175
Avances conditionnées	75			1	76
Dettes financières courantes	**248**	**-**	**-85**	**89**	**251**
Total	**701**	**-**	**-85**	**-107**	**508**

Echéancement (K€)	30 juin 2018
Inférieur à un an	251
Compris entre un et cinq ans	258
Supérieur à cinq ans	-
Total	**508**

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2018	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30 juin 2019
Emprunts bancaires	172			-64	108
Avances conditionnées	-				-
Dettes financières IFRS 16	-	1 083			1 083
Dettes financières non courantes	**172**	**1 083**	**-**	**-64**	**1 191**
Emprunts bancaires	170		-87	64	147
Avances conditionnées	76				76
Dettes financières IFRS 16	-	197	-36		161
Dettes financières courantes	**248**	**197**	**-123**	**64**	**385**
Total	**420**	**1 280**	**-123**	**-**	**1 576**

Echéancement (K€)	30 juin 2019
Inférieur à un an	385
Compris entre un et cinq ans	940
Supérieur à cinq ans	251
Total	**1 576**

Aucun nouvel emprunt bancaire n'a été souscrit au cours du premier semestre 2019.

6.1.7. Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Dettes sociales	842	839
Dettes fiscales	102	65
Autres créditeurs	585	403
Sous-Total	1 529	1 307
Dettes fournisseurs	2 034	1 569
Produits constatés d'avance		
TOTAL	**3 563**	**2 876**

Echéancement (K€)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Inférieur à un an	3 563	2 876
Supérieur à un an		
TOTAL	**3 563**	**2 876**

6.1.8. Instruments financiers

		30 juin 2019		31 décembre 2018	
En K€	**Catégories**	**Valeur nette comptable**	**Juste valeur**	**Valeur nette comptable**	**Juste valeur**
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	119	119	9	9
Clients et autres débiteurs	A	502	502	3 336	3 336
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	-	-	-	-
Total		**621**	**621**	**3 346**	**3 346**
Passif					
Passifs financiers (part à plus et à moins d'un an)	C	1 576	1 576	420	420
Fournisseurs et autres débiteurs	C	2 034	2 034	1 569	1 569
Total		**3 611**	**3 611**	**1 989**	**1 989**

A - Actif au coût amorti

B - Actifs en juste valeur par le résultat

C - Passifs évalués au coût amorti

L'intégralité des instruments financiers sont présentés en juste valeur calculée à partir de cours/prix cotés sur un marché actif pour des actifs et passifs identiques (équivalents de trésorerie).

6.2. Notes sur le compte de résultat

6.2.1. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	30 juin 2019		30 juin 2018	
Ventes de marchandises Union Européenne	757	100%	438	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	**757**	**100%**	**438**	**100%**

Les ventes de marchandises, en progression de 72%, concernent :

- D'une part les deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam et Levidcen. Le Likozam est commercialisé en statut post autorisation temporaire d'utilisation (post-ATU).

- D'autre part les ventes du produit ADV7103, disponible depuis fin 2018 dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative.

6.2.2. Revenus des partenariats

Revenues des partenariats (K€)	30 juin 2019		30 juin 2018	
Primex	-	NA	-	NA
Revenues des partenriats	**-**	**NA**	**-**	**NA**

Les revenus des partenariats concernent le contrat PRIMEX.

Au 30 juin 2019 et 30 juin 2018 aucun revenu n'a été enregistré et le partenariat se poursuit conformément au contrat.

L'application d'IFRS 15 n'a pas eu d'impact sur la reconnaissance des produits liés au contrat Primex.

6.2.3. Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	30 juin 2019		30 juin 2018	
Crédit Impôt Recherche	358	97%	355	75%
Crédit Impôt Compétitivité Emploi	-	0%	9	2%
Subventions	-	0%	111	23%
Autres produits	11	3%		0%
Autres produits de l'activité	**369**	**100%**	**475**	**100%**

6.2.4. Détails des charges par nature

30 juin 2019 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 095	576	478	2 149
Dotations nettes aux amortissements	39	0	55	93
Autre couts externes	2 815	1 384	1 126	5 325
Total	**3 948**	**1 960**	**1 659**	**7 567**

30 juin 2018 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 027	484	212	1 723
Dotations nettes aux amortissements	42	-	12	54
Autre couts externes	1 840	465	590	2 895
Achats consommés	**2 909**	**949**	**814**	**4 673**

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 299K€ au 30 juin 2019 et 317 K€ au titre du premier semestre 2018.

Il a été procédé à l'attribution de 15.000 BSPCE le 13 juin 2019 à Madame Charlotte Sibley, administrateur indépendante.

6.2.5. Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	30 juin 2019	30 juin 2018
Gain de change	7	233
Revenus des VMP	24	
Autres produits financiers		4
Produits financiers	**31**	**237**
Intérêts des empunts et avances conditionnées	-9	-6
Perte de change	-49	-19
Autres charges financières	-3	-2
Charges financières	**-61**	**-27**
Résultat financier	**-30**	**210**

Les pertes de change correspondent à la réévaluation du compte courant en dollars. La société, ayant contracté des services pour son activité aux US payable en dollars, a souhaité de couvrir ses engagements fermes en dollars. Les gains et/ou pertes constaté au moment de payement des factures sont enregistrés dans le résultat opérationnel.

6.2.6. Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-6 806	-3 764
Nombres d'actions ordinaires	8 043 546	8 044 051
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 036 088	8 042 725
Résultat en euros par action	**-0,85**	**-0,47**
Résultat dilué en euros par action	**-0,85**	**-0,47**

Le résultat net étant en perte, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

6.2.7. Rémunération des principaux dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants de la Société correspondent au directeur général et aux directeur généraux délégués.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (€)	Total au 30 juin 2019	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 30 juin 2018	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président directeur général et des directeur généraux délégués	**759 073**	**503 807**	**255 265**	**616 085**	**383 490**	**232 595**

(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 2018

KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
France

Advicenne S.A.

Siège social : 2 rue
Briconnet - 30000 Nimes
Capital social : €.1.612.469

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les états financiers individuels annuels établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'attention du Conseil d'administration.

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Advicenne S.A. et en réponse à votre demande nous avons effectué un audit des états financiers individuels de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018et présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopte dans l'Union Européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces états financiers individuels annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la,base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention : ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les états financiers individuels annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier,par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les états financiers individuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine

et la situation financière de la société au 31 décembre 2018, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Ce rapport est régi par la loi française Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de notre lettre de mission ou du présent rapport, ou de toute question s'y rapportant Chaque partie renonce irrévocablement à ses droits de s'opposer à une action portée auprès de ces tribunaux de prétendre que l'action a été intentée auprès d'un tribunal incompétent ou que ces tribunaux n'ont pas compétence

Nîmes, le 30 avril 2019

KPMG Audit Sud-Est

Stéphane Devin
Associe

Nicolas Blasquez

18.3.2 Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2019

KPMG Audit
51 rue de Saint-Cyr
CS 60409
69338 Lyon Cedex 9
France

Implid-Audit
170 boulevard Stalingrad
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Siège social : 2, rue Briconnet - 30000 Nîmes
Capital social : €.1.617.539,80

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2019

Période du 1er janvier 2019 au 30 juin 2019

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 individuels résumés de la société Advicenne S.A., relatifs à la période du 1er janvier 2019 au 30 juin 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels individuels 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.

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 individuels résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 4.3 de l'annexe des comptes semestriels individuels résumés qui expose l'impact de la première application de la norme IFRS 16 « Contrats de location » à compter du 1er janvier 2019.

II – Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels individuels 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 individuels résumés.

Lyon, le 25 septembre 2019	Lyon, le 25 septembre 2019
KPMG Audit *Département de KPMG S.A.*	IMPLID
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 2016, 2017 et 2018

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 2019.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1.682.728,80€ euros divisé en 8.413.644 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 2018 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 24 mai 2019 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 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 une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

    - 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 ; ou

- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans le cadre d'une réduction du capital social ;

- **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 milions 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 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 300K€ et a été augmenté de 100K€ le 26 avril 2018. Le montant disponible en liquidité est de 87K€ au 31 octobre 2019.

Attributions d'actions aux salariés

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, 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 2018 et le 31 octobre 2019 est le suivant :

	Du 31 décembre 2018 au 31 octobre 2019
Nombre de titres achetés	48.639
Prix moyen	11,12
Volume échangé à l'achat	540.688,88
Nombre de titres vendus	50.411
Prix moyen	11,06
Volume échangé à la vente	557.789,35

	Situation au 31 octobre 2019
Nombre d'actions détenues	22.940
Valeur comptable du portefeuille	263 271,46
Valeur de marché du portefeuille	227.106

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 :

	BSPCE$_{2013-Pool\ 1\ et\ Pool\ 2}$	BSPCE$_{2013-Pool\ 1}$	BSPCE$_{2017\ Pool\ 1}$	BSPCE$_{2017\ Pool\ 2}$	BSPCE$_{2018}$	BSPCE$_{2019-06}$	BSPCE$_{2019-07}$
Date d'assemblée	20-décembre-2013		9 mars 2017		19 juin 2018	24 mai 2019	24 mai 2019
Date de décision du conseil d'administration	3-janvier-2014	17-avril-2015	11 juillet 2017		7 décembre 2018	13 juin 2019	17 juillet 2019
Nombre de BSPCE autorisés	80.000		100.000	35.000	500.000	500.000	500.000
Nombre total de BSPCE attribués	54.000	12.000	72.000	35.000	80.000	15.000	200.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSPCE attribués[(1)]	270.000	60.000	360.000	175.000	80.000	15.000	200.000
dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société[12)]	175.000	22.000	270.000	131.250	80.000	15.000	160.000
Mandataires concernés :							
Luc-André Granier	*100.000*	*9.000*	*115.000*	*70.000*	-	-	*42.000*
Nathalie Lemarié	-	*5.000*	*30.000*	-	-	-	-
Caroline Roussel-Maupetit	*75.000*	*8.000*	*75.000*	*26.250*	-	-	*42.000*
Ludovic Robin	-	-	*50.000*	*35.000*	-	-	*38.000*
Paul Michalet	-	-	-	-	*80.000*	-	*38.000*
Charlotte Sibley	-	-	-	-	-	*15.000*	

	BSPCE 2013-Pool 1 et Pool 2	BSPCE 2013-Pool 1	BSPCE 2017 Pool 1	BSPCE 2017 Pool 2	BSPCE 2018	BSPCE 2019-06	BSPCE 2019-07
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	3	9	2	1	0	0	1
Point de départ d'exercice des BSPCE	3-janvier-2015	17-avril-2016	11-juillet-2018	11-juillet-2017	8-décembre-2019	13-juin-2020	17-juillet-2019
Date d'expiration des BSPCE	3-janvier-2021	17-avril-2022	11-juillet-2024 (2)	11-juillet-2024 (2)	7-décembre-2028 (2)	13-juin-2029 (2)	17-juillet-2029
Prix de souscription d'une action(1)	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52€	14,03€
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel(1)	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du Document d'Enregistrement Universel	23.000	1.350	0	15.000	0	0	200.000
BSPCE restants à la date du Document d'Enregistrement Universel	31.000	10.650	72.000	20.000	80.000	15.000	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE)(1)	155.000	23.250	180.000	100.000	0	0	0

	BSPCE$_{2013-}$ Pool 1 et Pool 2	BSPCE$_{2013-}$ Pool 1	BSPCE$_{2017}$ Pool 1	BSPCE$_{2017}$ Pool 2	BSPCE$_{2018}$	BSPCE$_{2019-06}$	BSPCE$_{2019-07}$
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) pour les besoins du tableau figurant à la section 16.1 : 763.250[1)]	155.000	53.250	360.000	100.000	80.000	15.000	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) 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, sous réserve que leur titulaire ait exercé de manière continue des fonctions opérationnelles dans la Société à leur date d'exercice.

(4) Les BSPCE$_{2017\ Pool\ 1}$ sont exerçables par chacun des bénéficiaires selon le calendrier d'exercice suivant :

- *50% des BSPCE$_{2017\ Pool\ 1}$ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, et*
- *le solde, soit 50% des BSPCE$_{2017\ Pool\ 1}$, à compter de la troisième date d'anniversaire de leur attribution, soit le 11 juillet 2020.*

(5) Les BSPCE sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.

(6) 20.000 BSPCE$_{2018}$ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde, soit 60.000 BSPCE$_{2018}$, 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 tier, les BSPCE$_{2018}$ 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.

(7) Les BSPCE$_{2019-06}$ seront exerçables à hauteur de 3.750 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 13 juin 2019, soit à compter du 13 juin 2020 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que Madame Charlotte Sibley exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son groupe à l'expiration que chaque année concernée.

(8) Les BSPCE2019-07 sont caduc au 30 octobre 2019, étant donné que les conditions n'ont pas été atteintes.

19.1.4.2 Plan de bons de souscritption 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
dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société12) Mandataires concernés : *Françoise Brunner-Ferber* *Cemag Invest*	9.500 *9.500* -
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	4
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)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel(1)	6.000
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	3.800

	BSA$_{2013}$
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSA) (2)	19.000
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) pour les besoins du tableau figurant à la section 16.1 19.000	19.000

(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 BSA$_{2013}$ 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 782.250 actions, soit une dilution maximale d'environ 9,30% sur la base du capital existant à la date du Document d'Enregistrement Universel et d'environ 8,51% 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 24 mai 2019 :

	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 (19ème résolution)	26 mois	700.000 (1)	-

	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 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 ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité (20ème résolution)	26 mois	700.000 (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 au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (21ème résolution)	26 mois	700.000 euros (1) dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois	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 des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (23ème résolution)	18 mois	700.000 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 première catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (4) (24ème résolution)	18 mois	700.000 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 seconde catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (5) (25ème résolution)	18 mois	700.000 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 (26ème 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 avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (22ème 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 (27ème résolution)	26 mois	700.000 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 (28ème résolution)	26 mois	dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée (1)	-
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 (30ème résolution)	26 mois	100.000 euros	-

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
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 et dirigeants 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 (31ème résolution)	18 mois	500.000 actions (8)	Se référer au (9)
Autorisation à donner au conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (32ème résolution)	38 mois	500.000 actions (8)	Se référer au (10)
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 (33ème résolution)	18 mois	250.000 actions (8)	Se référer au (11) et au (12)
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (17ème 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 (18ème 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 1.000.000 €. 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 sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) 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 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) Une ou plusieurs sociétés ou fonds d'investissement français ou étrangers investissant à titre principal ou ayant investi au cours des 36 derniers mois plus de 5 millions d'euros dans des sociétés de croissance dites « small ou mid caps » (c'est-à-dire dont la capitalisation lorsqu'elles sont cotées n'excède pas 1.000.000.000 d'euros) (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP) dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, participant à l'émission pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse).

(5) Une ou plusieurs sociétés industrielles actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies prenant, directement ou par l'intermédiaire d'une de leurs filiales, une participation dans le capital de la Société, éventuellement à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse).

(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 côtés des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, 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 et des BSA est de 500.000 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 :

- à la moyenne des cours cotés aux vingt 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 desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE.

(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 et sera au moins égal à 5 % de la moyenne pondérée 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, étant précisé que le conseil fixera ce prix d'émission en fonction de la valeur de marché du BSA à sa date d'attribution, le cas échéant à dire d'expert.

(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 des cours cotés aux vingt 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 le 13 juin 2014, 774.256 euros, au résultat de l'exercice de $BSPCE_{2011}$ ayant donné lieu à l'émission de 208 actions.

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

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 (€)
13 mars 2017	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence « C » résultant de la conversion automatique d'obligations convertibles « OC_{2015} »	82.733	82.733	3.036.301,10	1.277.413	1.277.413	1
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 (exercice de	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 (€)
	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

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 oct 2019 sur une base non diluée		Situation à la date du 31 dec 2018 sur une base non diluée		Situation à la date du 31 déc 2017 sur une base non diluée	
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote [3]	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote [3]	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote [3]
Luc-André Granier*	341 600	4,06%	250 000	3,10%	250 000	3,12%
Caroline Roussel-Maupetit	218 275	2,59%	146 885	1,82%	146 885	1,84%
Ludovic Robin	28 971	0,34%	28 971	0,36%	28 971	0,36%
Nathalie Lemarié	23 919	0,28%	1 069	0,01%	1 069	0,01%
Paul Michalet	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total dirigeants mandataires sociaux	***612 765***	***7,28%***	***426 925***	***5,30%***	***426 925***	***5,33%***
Salariés, consultants et membres de comités	**116 525**	**1,38%**	**43 479**	**0,54%**	**43 479**	**0,54%**
IXO Private Equity [4]	1 309 109	15,56%	1 422 082	17,64%	1 462 082	18,27%
Bpifrance Investissement* [5]	2 249 568	26,74%	2 249 568	27,90%	2 249 568	28,11%
Cemag Invest*	763 224	9,07%	748 064	9,28%	689 212	8,61%
Irdi Soridec Gestion* [4]	360 672	4,29%	431 947	5,36%	435 511	5,44%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,93%	597 249	7,41%	597 249	7,46%
Françoise Brunner-Ferber*	326 607	3,88%	317 393	3,94%	370 650	4,63%
Charlotte Sibley *	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Autres investisseurs	389 772	4,63%	609 510	7,56%	698 612	8,73%
Total investisseurs	***5 981 946***	***71,10%***	***6 375 813***	***79,08%***	***6 502 884***	***81,26%***
Flottant	***1 679 468***	***19,96%***	***1 191 415***	***14,78%***	***1 029 408***	***12,86%***
Autodetention (6)	**22 940**	***0,27%***	***24 712***	***0,31%***		***0,00%***
TOTAL	**8 413 644**	**100,00%**	**8 062 344**	**100,00%**	**8 002 696**	**100,00%**

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 :

    - 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 ;

    - la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;

    - 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 1er 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.

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 mucosales 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 1er 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 License, 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 deuxièmes 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 règlementaire 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.

Annulation du Contrat de Cession

Le 12 septembre 2020, Primex devra notifier à la Société sa décision motivée de poursuivre ou non la commercialisation d'ADV6209 (la « **Seconde Phase de Commercialisation** »). Dans le cas où Primex déciderait d'entrer dans la Seconde Phase de Commercialisation ou en l'absence de notification de sa part, elle serait tenue de payer à la Société le paiement d'étape et les redevances décrites ci-dessus.

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 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 utilisés 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 pouvant être tirée par la Société depuis la signature du prêt et non encore utilisée à la date du Présent Document d'Enregistrement Universel, sous réserve en particulier du dépôt par la dernière auprès de l'agence européenne du médicament d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'ADV7103 dans l'indication ATRd ;
- 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 tranches 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 entrainerait 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 jusqu'au 31 décembre 2026.

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** »).

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 systématique 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 avoir 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	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 délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes : • 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 oeuvre du traitement ne peut pas être différée.
BPF	BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou *Good Manufacturing Practice*) : 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) (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) 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'*European Medicine Agency* (ou Agence Européenne du Médicament) est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.

FDA	La *Food and Drug Administration* 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'*Investigational New Drug Application* 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 *Key Opinion Leader* 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'*Orphan Drug Designation* 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 2018

23.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

BBM & ASSOCIÉS

Vous accompagner durablement.

Conseil I Expertise I Audit

COMPTES ANNUELS

Au 31/12/2018

SA ADVICENNE

2 rue briçonnet

30000 NIMES

www.groupebbm.com

Conseil I Expertise I Audit

Sommaire

Exercice du 01/01/2018 au 31/12/2018

Compte rendu de travaux	*1*
Comptes Annuels	*2*
Bilan Actif	*3*
Bilan Passif	*4*
Compte de résultat	*5*
Règles et méthodes comptables	*6*
Immobilisations	*15*
Amortissements	*16*
Annexe libre	*17*
Variations des capitaux propres	*18*
Provisions	*19*
Créances et Dettes	*20*
Produits à recevoir (avec détail)	*21*
Charges à payer (avec détail)	*22*
Charges constatées d'avance (avec détail)	*23*
Produits constatés d'avance (avec détail)	*24*
Effectif moyen	*25*
Engagements financiers donnés et reçus	*26*
Acc. Allèg. dette future impots	*27*
2067 - Relevé de frais généraux	*28*
Détail des Postes	*29*
Détail de l'Actif	*30*
Détail du Passif	*32*
Détail du Compte de Résultat	*34*
Fiscal	*39*
BIC - Déclaration 2065 - Impôt sur les Sociétés	*40*
BIC - Déclaration 2065 Bis- Impôt sur les Sociétés	*41*
BIC - Déclaration 2065 BisSuite - Impôt sur les Sociétés	*42*
BIC-RN 2050 - Bilan Actif	*43*
BIC-RN 2051 - Bilan Passif	*44*
BIC-RN 2052 - Compte de résultat	*45*
BIC-RN 2053 - Compte de résultat suite	*46*
BIC-RN 2054 - Immobilisations	*47*
BIC-RN 2054 bis - Ecarts de réévaluation	*48*
BIC-RN 2055 - Amortissements	*49*
BIC-RN 2056 - Provisions	*50*
BIC-RN 2057 - Créances et Dettes	*51*
BIC-RN 2058A - Résultat fiscal	*52*
2058A - Déductions diverses	*53*
2058A - Réintégrations diverses	*54*
BIC-RN 2058B - Suivi des déficits	*55*
BIC-RN 2058C - Renseignements divers	*56*
BIC-RN 2059A - Plus et Moins-values	*57*
BIC-RN 2059B - Affectation des plus-values	*58*
BIC-RN 2059C - Suivi des moins-values	*59*
BIC-RN 2059D - Affectation plus-values LT	*60*
BIC-RN 2059E - Valeur ajoutée	*61*
BIC-RN 2059F - Composition du capital social /1	*62*

Sommaire

Exercice du 01/01/2018 au 31/12/2018

BIC-RN 2059G - Filiales et participations /1 63
Déclaration de la valeur ajoutée - 1330CVAE 64

Compte rendu de travaux

Etat exprimé en **euros**

Conformément à la mission qui nous a été confiée et qui a fait l'objet de notre lettre, nous avons effectué une mission de présentation des comptes annuels de l'entreprise **SA ADVICENNE** relatifs à l'exercice du **01/01/2018** au **31/12/2018**.

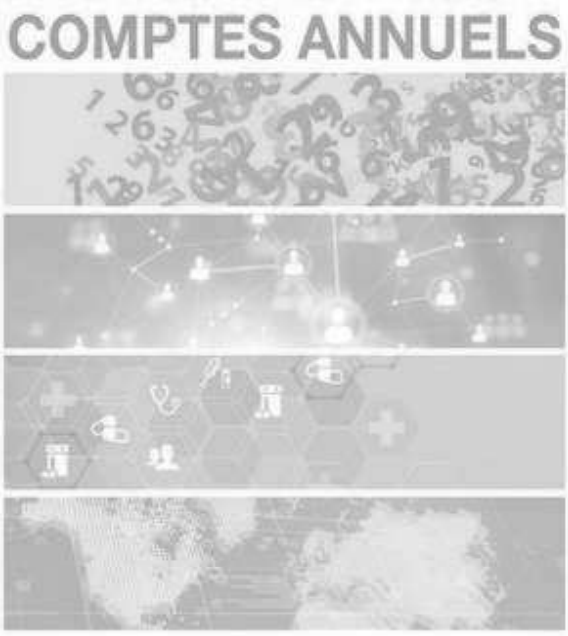
Ces comptes annuels sont joints au présent compte rendu ; ils se caractérisent par les données suivantes :

Total du bilan :	**33 174 080** euros
Chiffre d'affaires :	**1 189 949** euros
Résultat net comptable :	**-4 624 868** euros

Nous avons effectué les diligences prévues par la norme professionnelle du Conseil Supérieur de l'Ordre des Experts-Comptables applicable à la mission de présentation des comptes.

Fait à SEYSSINET Cedex
Le 30/04/2019

Laurent COHN


COMPTES ANNUELS

Bilan Actif

Etat exprimé en euros	31/12/2018 Brut	31/12/2018 Amort. et Dépréc.	31/12/2018 Net	31/12/2017 Net
Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions brevets droits similaires	25 297	22 234	3 063	2 614
Fonds commercial (1)				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques,mat. et outillage indus.	511 368	384 915	126 453	146 970
Autres immobilisations corporelles	177 193	89 522	87 671	66 736
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes	27 453		27 453	
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
Participations évaluées selon mise en équival.				
Autres participations				
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	470 064	55 628	414 436	309 353
TOTAL (II)	**1 211 374**	**552 299**	**659 075**	**525 673**
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	98 597		98 597	24 011
Marchandises	362 053	52 242	309 811	222 240
Avances et Acomptes versés sur commandes				
CREANCES (3)				
Créances clients et comptes rattachés	3 343 904	7 555	3 336 349	222 719
Autres créances	1 069 342		1 069 342	1 334 640
Capital souscrit appelé, non versé				
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				
DISPONIBILITES	26 232 306		26 232 306	36 183 361
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges constatées d'avance	1 468 601		1 468 601	104 314
TOTAL (III)	**32 574 802**	**59 798**	**32 515 005**	**38 091 286**
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)				
Ecarts de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)	**33 786 177**	**612 097**	**33 174 080**	**38 616 959**

(1) dont droit au bail		
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an	460 668	300 000
(3) dont créances à plus d'un an		

Bilan Passif

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2018	31/12/2017
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	1 612 469	1 600 539
	Primes d' émission, de fusion, d' apport ...	52 053 039	51 321 251
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	(19 432 568)	(14 776 209)
	Résultat de l'exercice	**(4 624 868)**	**(4 656 359)**
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	**29 629 672**	**33 510 822**
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
	Total des autres fonds propres		
Provisions	Provisions pour risques	402 740	203 900
	Provisions pour charges	148 491	105 816
	Total des provisions	**551 231**	**309 716**
DETTES (1)	**DETTES FINANCIERES**		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	419 908	701 679
	Emprunts et dettes financières divers		
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		2 000 000
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 669 523	1 397 636
	Dettes fiscales et sociales	903 747	695 207
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes		1 898
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	**2 993 178**	**4 796 421**
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	**33 174 080**	**38 616 959**

	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(4 624 868,30)	(4 656 358,60)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	2 821 043	2 685 421
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP		

Compte de Résultat

		31/12/2018		31/12/2017	
		12 mois	%C.A.	12 mois	%C.A.
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	1 133 029	95,22	745 780	92,49
	Production vendue (Biens)	48 360	4,06	18 000	2,23
	Production vendue (Services et Travaux)	8 560	0,72	42 525	5,27
	Montant net du chiffre d'affaires	**1 189 949**	**100,00**	**806 305**	**100,00**
	Production stockée	74 586	6,27	24 011	2,98
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation	110 661	9,30	3 826	0,47
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	81 799	6,87	14 319	1,78
	Autres produits	5 012 196	421,21	1 090 927	135,30
	Total des produits d'exploitation	**6 469 191**	**543,65**	**1 939 388**	**240,53**
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	539 590	45,35	183 055	22,70
	Variation de stock	(84 307)	-7,08	50 411	6,25
	Achats de matières et autres approvisionnements			25 188	3,12
	Variation de stock	12 698	1,07	6 533	0,81
	Autres achats et charges externes	8 064 321	677,70	4 212 743	522,48
	Impôts, taxes et versements assimilés	130 791	10,99	57 837	7,17
	Salaires et traitements	2 112 246	177,51	1 735 429	215,23
	Charges sociales du personnel	851 794	71,58	697 012	86,45
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	412 742	34,69	397 598	49,31
	Autres charges	58 564	4,92	17 895	2,22
	Total des charges d'exploitation	**12 098 439**	**N/S**	**7 383 702**	**915,75**
	RESULTAT D'EXPLOITATION	**(5 629 248)**	**-473,07**	**(5 444 314)**	**-675,22**
PRODUITS Opéra. comm. 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)	18 348	1,54		
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges				
	Différences positives de change	289 880	24,36	4 641	0,58
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total des produits financiers	**308 228**	**25,90**	**4 641**	**0,58**
CHARGES FINANCIERES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	55 628	4,67		
	Intérêts et charges assimilées (4)	10 419	0,88	69 158	8,58
	Différences négatives de change	19 371	1,63	7 268	0,90
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	39 332	3,31		
	Total des charges financières	**124 751**	**10,48**	**76 426**	**9,48**
	RESULTAT FINANCIER	**183 477**	**15,42**	**(71 785)**	**-8,90**
	RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(5 445 771)**	**-457,65**	**(5 516 099)**	**-684,12**
	Total des produits exceptionnels	**191**	**0,02**	**987**	**0,12**
	Total des charges exceptionnelles			**2 667**	**0,33**
	RESULTAT EXCEPTIONNEL	**191**	**0,02**	**(1 681)**	**-0,21**
	PARTICIPATION DES SALARIES				
	IMPOTS SUR LES BENEFICES	(820 711)	-68,97	(861 421)	-106,84
	TOTAL DES PRODUITS	**6 777 610**	**569,57**	**1 945 015**	**241,23**
	TOTAL DES CHARGES	**11 402 479**	**958,23**	**6 601 374**	**818,72**
	RESULTAT DE L'EXERCICE	**(4 624 868)**	**-388,66**	**(4 656 359)**	**-577,49**

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Désignation de la société : SA ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2018, dont le total est de 33 174 080 euros.
et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -4 624 868 euros.
L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2018 au 31/12/2018.

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 2 rue Briçonnet – 30000 NIMES.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 20 mars 2019.

1- Règles générales

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06, n° 2002-10 et du règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 relatif au Plan comptable général.

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 française fondée en 2007 qui commercialise et développe des produits pédiatriques innovants mais également adaptés à tous les âges de la vie dans le domaine de la néphrologie (maladies rénales) et de la neurologie. 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 atteindre des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en Europe ou aux Etats-Unis. Advicenne a développé un portefeuille de produits dont le premier a obtenu en 2018 une AMM dans

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

plusieurs pays Européen. Un second produit est en stade d'enregistrement pour sa première indication et de développement clinique avancés pour la seconde. Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels la Société a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

Le produit phare d'Advicenne, ADV7103, se positionne dans le traitement de pathologies rénales (néphrologie). Advicenne a généré des résultats cliniques convaincants avec ADV7103 dans plusieurs essais cliniques et est en phase finale de développement clinique en vue d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. ADV7103 a été conçu pour devenir un médicament de référence dans le traitement des acidoses tubulaires rénales distales. Advicenne a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ADV7103 dans cette première indication auprès de l'agence européenne (EMA) au Q1 2019 sur la base des résultats positifs de l'étude clinique de phase III Européenne Arena 1. Advicenne capitalisera sur les études cliniques déjà réalisées en Europe et a initié le développement clinique d'ADV7103 aux Etats-Unis sur sa première indication. La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, a approuvé la demande de statut d'Investigational New Drug (IND) pour l'ADV7103, permettant d'initier officiellement l'essai clinique pivot de la phase III. Advicenne a obtenu auprès de l'EMA en juin 2017 la désignation de maladie orphelin pour ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale. L'avantage majeur de ce statut est de permettre au laboratoire-fabricant vendant des produits ayant le statut de médicament orphelin de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant 10 ans en Europe.

Outre son produit phare ADV7103 et le produit cédé à Primex ADV6209, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché au cours du troisième trimestre 2018, la société dispose d'autres produits en développement dans le domaine de la néphrologie et de la neurologie qui viendront renforcer ce portefeuille en entrant en phase clinique dans un horizon court.

En Europe, la Société a décidé de commercialiser ses produits via sa propre infrastructure. 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 pédiatriques néphrologues et neurologues.

Faits marquants de l'exercice

L'année 2018 a été riche en développements positifs, conformes au plan présenté lors de son introduction en bourse et permettant à la société d'envisager son développement avec sérénité.

Eléments financiers et commerciaux

Le 5 janvier 2018, l'option de surallocation a été partiellement exercée à hauteur de près de 72% dans le cadre de l'introduction en bourse d'Advicenne sur le marché réglementé d'Euronext à Paris. Cette option a donné lieu à l'émission de 59.648 actions nouvelles supplémentaires au prix de l'offre, soit 14,03 € par action, pour un montant total de 743 717,56 euros (net des frais liés à l'émission).

L'obtention de la first positive opinion, le 10/09/2018, pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, a pour effet d'ouvrir droit au 2ème paiement d'étape de 5 millions d'euros prévu par le contrat constitués de 3 millions d'euros à recevoir et 2 millions d'euros comptabilisés jusqu'ici en avance reçue désormais définitivement

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

acquis.

Le lancement de l'étude clinique ARENA 2 aux USA pour l'ADV7103 dans le traitement de la dRTA a donné lieu à la signature d'un contrat avec le CRO américain.

La société a maitrisé sa consommation de trésorerie limitée à moins de 10 M€ et dispose avec plus de 26 M€, sur les bases actuelles, d'un horizon de visibilité de 24 mois.

Eléments scientifiques, cliniques et réglementaires

En mai 2018 Advicenne a obtenu l'autorisation de l'ANSM d'initier l'essai clinique pivot de phase II/III pour ADV7103 dans une seconde indication : la cystinurie.

Advicenne a signé, fin mai 2018, un partenariat avec l'European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) visant à améliorer les connaissances sur l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et sa prise en charge en Europe.

Advicenne a annoncé le 2 juillet 2018 les résultats préliminaires de l'étude d'extension de phase III (B22CS) avec ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd). Cette étude clinique, en ouvert, confirme l'efficacité et la sécurité d'emploi d'ADV7103 après 24 mois de traitement.

Le 3 septembre 2018 Advicenne a obtenu le 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. Cette étude a été étendue au Canada le 15 octobre et son design a été primé par la fondation Galien aux Etats-Unis en par l'attribution le 26 octobre à New York du Prix « Galien MedStartUp »

Le 12 septembre 2018, Advicenne a obtenu la première notification positive pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, qui permet à Primex de commercialiser le produit dans plusieurs pays Européens.

Le 15 octobre 2018, Advicenne a 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 l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) au Canada.

Autres éléments et gouvernance

Advicenne a préparé son déploiement international durant l'exercice.

Ella a annoncé en janvier l'arrivée du Dr Linda Law à la tête des opérations cliniques aux Etats Unis.

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Le 20 septembre 2018, Advicenne a nommé Charlotte Sibley comme membre du conseil d'administration et Paul Michalet comme directeur général délégué finance et administration.

Evènements postérieurs à la clôture

Le 7 janvier 2019, Advicenne obtient de l'agence de santé belge (FAMHP – Federal Agency for Medicines and Health Products) l'autorisation d'initier un essai clinique pivot de phase II/III (étude CORAL) avec son candidat médicament phare, ADV7103, dans la cystinurie.

Le 12 mars 2019 la société a déposé le dossier de demande de mise sur le marché de son produit phare ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD).

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.

Frais de recherche et développement (R&D)

La société investi dans les activités de recherche et de développement notamment dans le domaine de la neurologie et de la néphrologie. Le budget consacré à la recherche et au développement en 2018 s'élève à 6.9M€ versus 4.4M€ sur l'exercice 2017.

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,

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

- 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 2017 et 31 décembre 2018, 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 2018 s'élève à 820 711 € .

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.

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 expiré 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

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

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 constitués de la provision d'indemnités des départs à la retraite et de la provision pour les reversements 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.

Crédit d'impôt compétitivité et emploi

Le crédit d'impôt compétitivité emploi (CICE) correspondant aux rémunérations éligibles de l'année civile 2018 a été constaté pour un montant de 21 417 euros. Conformément à la recommandation de l'Autorité des normes comptables, le produit correspondant a été porté au crédit du compte 649 - Charges de personnel - CICE.
Le produit du CICE comptabilisé au titre de l'exercice vient en diminution des charges d'exploitation et doit être imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées. Le CICE a permis notamment de participer au financement en matière de formation pour la totalité

Risques

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. Cependant, la Société n'est pas exposée à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts du fait de l'existence de covenants.

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses activités.

L'échéancier des passifs financiers est ventilé dans le tableau créances et dettes..

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).

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'affaire

Les ventes de marchandises concernent principalement 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 (autorisation temporaire d'utilisation).

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2018		31 écembre 2017	
Ventes de marchandises Union Européenne	1 181	100%	806	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-		-	
Chiffre d'affaires marchandises	**1 181**	**100%**	**806**	**100%**

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Autres produits d'exploitation

L'obtention de la first positive opinion, pour son produit Ozalin (ADV6209) licencié à Primex, a pour effet d'ouvrir droit au 2ème paiement d'étape de 5 milllions d'euros prévu par le contrat constitué de 3 millions d'euros à recevoir et de 2 millions d'euros comptabilisés jusqu'ici en avance reçue désormais définitivement acquis.

Les autres produits d'exploitation concernent le paiement d'étape de Primex. Le contrat conclu avec Primex est un accord de cession d'actifs relatifs au produit ADV6209 en anesthésiologie pédiatrique à la société suisse PRIMEX signé en février 2016. Le contrat prévoit un versement initial de 4M€ intervenu en 2016, un paiement additionnel de 3M€ à l'obtention de la première notification positibe et des versements complémentaires futurs condiotionnés à l'atteinte de certains seuils de ventes futures ainsi que des royalties sur la base d'un pourcentage des ventes futures.

Rémunération des dirigeants

La rémunération brute globale versée aux mandataires sociaux dirigeants s'élève à 698 926€ . Les titres ouvrant droit à une part du capital à terme détenus sont présentés dans le tableau détaillé "tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2018.

Aucun engagement n'a été contracté pour pensions de retraite à leur profit.

Rémunération des administrateurs, membres des comités

Aucun versement n'a été fait en 2018.

Retraite – avantage dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 149 K€ en 2018 et 106 K€ en 2017.

Les provisions pour indemnités de départ à la retraite sont évaluées sur la base des principales données actuarielles suivantes :

ANNEXE - Elément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

	31 décembre 2018	31 décembre 2017 (*)
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	1,55%	1,49%
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%

C : cadres ; NC : non cadres

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 aucun impact significatif sur le montant du passif au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017.

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.

Aucun contrat avec une partie liée était en cours d'exécution en 2018, et aucun contrat n'a été conclus au cours de l'année

Honoraies Commissaires aux Comptes

	31 décembre 2018		31 décembre 2017	
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) Hors Taxe	KPMG		KPMG	
Audit				
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	102	92%	96	31%
Services autre que la certification des comptes	9	8%	213	69%
Honoraires commissaires aux comptes	**111**	**100%**	**309**	**100%**

ANNEXE - Elément 2

Immobilisations

Etat exprimé en **euros**		Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2018
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	23 264		2 033			25 297
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**23 264**		**2 033**			**25 297**
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre						
	sur sol d'autrui						
	instal. agenct aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels	445 984		65 384			511 368
	Instal., agencement, aménagement divers	20 659					20 659
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, mobilier	121 239		47 110		11 814	156 534
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours						
	Avances et acomptes			27 453			27 453
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**587 882**		**139 946**		**11 814**	**716 013**
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	309 353		160 711			470 064
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	**309 353**		**160 711**			**470 064**
	TOTAL	**920 499**		**302 690**		**11 814**	**1 211 374**

ANNEXE - Elément 3

Amortissements

Etat exprimé en **euros**	Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2018
		Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES				
Frais d'établissement et de développement				
Autres	20 650	1 584		22 234
TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**20 650**	**1 584**		**22 234**
CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
sur sol d'autrui				
instal. agencement aménagement				
Instal technique, matériel outillage industriels	299 014	85 901		384 915
Autres Instal., agencement, aménagement divers	11 304	1 799		13 103
Matériel de transport				
Matériel de bureau, mobilier	63 857	24 376	11 814	76 419
Emballages récupérables et divers				
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**374 175**	**112 076**	**11 814**	**474 437**
TOTAL	**394 825**	**113 660**	**11 814**	**496 671**

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortissement à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	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 Agenct 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 - Elément supplémentaire

Annexe libre

Etat exprimé en **euros**

Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2018:

Type de titres	Date d'attribution	Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	Durée de validité	Nombre de bons attribués au 31/12/2018	Nombre maximale de bons en vigueur au 31/12/2018	Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrite au 31/12/2018
BSPCE 2018	07/08/2009	2	07/08/2019	13 320	13 320	66 600
BSA 2008	07/08/2009	2	07/08/2019	6 660	6 660	33 300
BSPCE 2011 pool 2	19/10/2012	3,22	19/10/2019	36 897	32 617	163 085
BSA 2011	19/10/2012	3,22	19/10/2019	10 409	10 409	52 045
BSPCE 2011bis	03/01/2014	3,22	19/10/2019	24 220	6 054	30 270
BSPCE 2013 pool1 part1	03/01/2014	3,22	03/01/2021	31 000	31 000	155 000
BSPCE 2013 pool1 part2	17/04/2015	3,22	14/04/2022	12 000	10 650	53 250
BSA2013	17/04/2015	3,22	14/04/2022	8 000	5 000	25 000
BSPCE 2017 pool1	11/07/2017	7,54	11/07/2024	72 000	72 000	90 000
BSPCE 2017 pool2	11/07/2017	7,54	11/07/2024	35 000	20 000	100 000
BSPCE 2018	06/12/2018		06/12/2028	80 000	80 000	0
TOTAL					287 710	768 550

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en **euros**	Capitaux propres clôture 31/12/2017	Affectation du résultat N-1 [1]	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice [2]	Capitaux propres clôture 31/12/2018
Capital social	1 600 539			11 930	1 612 469
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	51 321 251			731 788	52 053 039
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(14 776 209)	(4 656 359)			(19 432 568)
Résultat de l'exercice	(4 656 359)	4 656 359		(4 624 868)	(4 624 868)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	**33 510 822**			**(3 881 151)**	**29 629 672**

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 33 510 822
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 33 510 822
[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 (3 881 151)

L'augmentation de capital provient de l'exercice de l'option de surrallocation dans le cadre de l'introduction en bourse d'Advicenne sur le marché réglementé d'Euronext à Paris en décembre 2017.

ANNEXE - Elément 4

Provisions

Etat exprimé en **euros**		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2018
PROVISIONS REGLEMENTEES	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 REGLEMENTEES				
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	105 816	42 675		148 491
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chges sociales et fiscales sur congés à payer				
	Autres	203 900	198 840		402 740
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	**309 716**	**241 515**		**551 231**
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations incorporelles				
	Sur immobilisations corporelles				
	Sur immobilisations des titres mis en équivalence				
	Sur immobilisations titres de participation				
	Sur immobilisations autres immo. financières		55 628		55 628
	Sur stocks et en-cours	68 204	52 242	68 204	52 242
	Sur comptes clients	2 230	5 325		7 555
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	**70 434**	**113 195**	**68 204**	**115 426**
	TOTAL GENERAL	**380 150**	**354 710**	**68 204**	**666 656**
Dont dotations et reprises	- d'exploitation		299 082	68 204	
	- financières		55 628		
	- exceptionnelles				

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.

ANNEXE - Elément 5

Créances et Dettes

	Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	470 064	460 668	9 396
	Clients douteux ou litigieux	7 555	7 555	
	Autres créances clients	3 336 349	3 336 349	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	1 000	1 000	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	366	366	
	Impôts sur les bénéfices	842 699	842 699	
	Taxes sur la valeur ajoutée	222 316	222 316	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	2 961	2 961	
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers			
	Charges constatées d'avances	1 468 601	1 468 601	
	TOTAL DES CREANCES	**6 351 910**	**6 342 514**	**9 396**

(1)	Prêts accordés en cours d'exercice	
(1)	Remboursements obtenus en cours d'exercice	
(2)	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)	

		31/12/2018	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)	419 908	247 774	172 134	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)				
	Fournisseurs et comptes rattachés	1 669 523	1 669 523		
	Personnel et comptes rattachés	479 698	479 698		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	358 920	358 920		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée				
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	65 128	65 128		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes				
	Dette représentative de titres empruntés				
	Produits constatés d'avance				
	TOTAL DES DETTES	**2 993 178**	**2 821 043**	**172 134**	

(1)	Emprunts souscrits en cours d'exercice	
(1)	Emprunts remboursés en cours d'exercice	170 849
(2)	Emprunts dettes associés (personnes physiques)	

ANNEXE - Elément 6.10

Produits à recevoir (avec détail)

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	31/12/2017	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients				
Autres créances	3 327	4 798	(1 471)	*-30,67*
TOTAL	**3 327**	**4 798**	**(1 471)**	*-30,67*

ANNEXE - Elément 6.11

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	31/12/2017	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	582	843	(261)	*-30,96*
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	903 091	864 829	38 262	*4,42*
Dettes fiscales et sociales	719 377	575 667	143 710	*24,96*
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	**1 623 049**	**1 441 338**	**181 711**	*12,61*

ANNEXE - Elément 6.12

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	31/12/2017	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	1 468 601	104 314	1 364 286	*N/S*
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	**1 468 601**	**104 314**	**1 364 286**	*N/S*

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payé à un CRO pour le début de l'étude clinique avec ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

ANNEXE - Elément 6.12

Produits constatés d'avance (avec détail)

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	31/12/2017	Variations %
Produits constatés d'avance - EXPLOITATION			
Produits constatés d'avance - FINANCIERS			
Produits constatés d'avance - EXCEPTIONNELS			
TOTAL			

ANNEXE - Elément 13

Effectif moyen

		31/12/2018	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures		25	
	Professions intermédiaires			
	Employés		1	
	Ouvriers			
	TOTAL		**26**	

ANNEXE - Elément 8

Engagements financiers

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	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		191 000	
Nantissement fonds de commerce		500 000	
		691 000	
Total des engagements financiers (1)		**691 000**	
(1) Dont concernant :			
Les dirigeants			
Les filiales			
Les participations			
Les autres entreprises liées			

ANNEXE - Elément 11

Accroissements et allègements de la dette future d'impôts

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2018
ACCROISSEMENTS	Provisions règlementées	
	Autres	
	ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS	

ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation	
	provision IDR	148 491
	Autres	
	ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS	**148 491**

Au 31/12/2018, le montant des déficits fiscaux reportables est de 31 820 720 €.

KPMG AUDIT SUD-EST
480 avenue du Prado
CS 90021
13269 Marseille Cedex 8
France

Téléphone : +33 (0)4 96 20 54 54
Télécopie : +33 (0)4 96 20 54 55
Site internet : www.kpmg.fr

Advicenne S.A.

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2018
Advicenne S.A.
2 rue Briconnet - 30000 Nîmes
Ce rapport contient 33 pages
Référence : 26

KPMG AUDIT SUD-EST
480 avenue du Prado
CS 90021
13269 Marseille Cedex 8
France

Téléphone : +33 (0)4 96 20 54 54
Télécopie : +33 (0)4 96 20 54 55
Site internet : www.kpmg.fr

Advicenne S.A.

Siège social : 2 rue Briconnet - 30000 Nîmes
Capital social : €.1.612.468,80

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2018

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 2018, 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 du commissaire 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 qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 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 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Point clé de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, 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.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels 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 annuels pris isolément.

Reconnaissance des produits liés au contrat de collaboration avec la société Primex

Risque identifié

Comme indiqué dans la note 2 de l'annexe aux comptes annuels au 31 décembre 2018 (§ Faits marquants de l'exercice / Eléments financiers et commerciaux), la société a obtenu le 10 septembre 2018 l'Autorisation de Mise sur le Marché pour son produit Ozalin, licencié à Primex. Ceci a eu pour effet d'ouvrir droit au 2ème paiement d'étape de 3 millions d'euros tel que prévu au contrat et de rendre définitivement acquis les 2 millions d'euros comptabilisés jusqu'ici en avance reçue. A ce titre, la Société a comptabilisé un produit de 5 millions d'euros dans ses comptes annuels au 31 décembre 2018.

Nous avons considéré la reconnaissance du produit lié à ce contrat comme un point clé de l'audit compte tenu de sa complexité contractuelle et de son importance significative dans les comptes de la Société.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nos travaux ont consisté à réaliser les procédures suivantes :

- Analyser les dispositions contractuelles afin de corroborer le traitement comptable applicable ;
- Apprécier la conformité du traitement comptable appliqué avec les règles comptables françaises ;
- Apprécier le respect des conditions de comptabilisation du produit au cours de l'exercice et la recouvrabilité de la créance associée.

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.

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. 441-4 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés 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 sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude 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.225-37-5 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 assuré que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation du commissaire aux comptes

Nous avons été nommés commissaire aux comptes de la société Advicenne S.A. par les statuts du 20 octobre 2006.

Au 31 décembre 2018, KPMG Audit Sud-Est était dans la 12ème année de sa mission sans interruption, dont 2 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

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 du commissaire 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.

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.

Nîmes, le 30 avril 2019

KPMG Audit Sud-Est

Stéphane Devin
Associé

Nicolas Blasquez