Société anonyme au capital de 1.990.030,20 euros Siège social : 22, rue de la Paix, 75002 Paris

RCS Paris 497 587 089

DOCUMENT D'INFORMATION EN VUE DE L'ADMISSION SUR EURONEXT GROWTH DE L'ENSEMBLE DES 9 885 151 ACTIONS ORDINAIRES COMPOSANT LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ ADVICENNE

Le présent Document d'Information ne constitue pas un prospectus au sens du règlement européen (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017 concernant le prospectus à publier en cas d'offre au public de valeurs mobilières ou en vue de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché règlementé.

Euronext Paris SA a approuvé l'admission sur Euronext Growth des 9 885 151 actions ordinaires composant le capital social de la société ADVICENNE.

L'admission des actions de la société aura lieu fin mars 2022, selon la procédure de cotation directe dans le cadre de son transfert du marché réglementé d'Euronext Paris vers Euronext Growth.

Le présent Document d'Information a été établi sous la responsabilité de l'Emetteur. Il a fait l'objet d'une revue par le Listing Sponsor et d'un examen par Euronext de son caractère complet, cohérent et compréhensible.

AVERTISSEMENT

Euronext Growth est un marché géré par Euronext. Les sociétés admises sur Euronext Growth ne sont pas soumises aux mêmes règles que les sociétés du marché réglementé. Elles sont au contraire soumises à un corps de règles moins étendu adapté aux petites entreprises de croissance. Le risque lié à un investissement sur Euronext Growth peut en conséquence être plus élevé que d'investir dans une société du marché réglementé.

Le présent document est disponible sur le site d'Euronext (www.euronext.com) et sur celui de la Société (www.advicenne.com).

GILBERT DUPONT

GROUPE SOCIETE GENERALE

Listing Sponsor

1 ATTESTATION DU RESPONSABLE 6

1.1 Responsable du Documents d ’Information 6

1.2 Attestation de la Personne Responsable 6

2. INFORMATIONS CONCERNANT L’EMETTEUR 7

3. APERCU DES ACTIVITES 8

3.1 PRÉSENTATION DES ACTIVITES DU GROUPE 8
3.1.1 Développement des produits thérapeutiques 8
3.1.2 Marché et concurrence 11
3.1.3 Commercialisation des médicaments dont Sibnayal 14

3.2 PRINCIPAUX MARCHÉS 16
3.2.1 Les médicaments pédiatriques 16
3.2.2 Les médicaments orphelins 20
3.2.3 La néphrologie 21
3.2.4 La neurologie 22

3.3 STRATEGIE ET OBJECTIFS 28

4. FACTEURS DE RISQUES 29

4.1 RISQUES LIES A L’ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE SUR LEQUEL INTERVIENT LE GROUPE ET A LA MISE EN ŒUVRE DE LA STRATEGIE 32
4.1.1 Le groupe ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments. 32
4.1.2 Il est possible que le groupe n’obtienne ou ne conserve pas l’autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et qu’une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») soit conditionnée. 33
4.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif 34

4.2 LES RISQUES LIES A L’ACTIVITE DE LA SOCIETE 35
4.2.1 Risques liés au développement clinique des produits 35
4.2.2 Le groupe pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d’effets secondaires non détectés lors des essais cliniques. 37
4.2.3 Les produits du groupe pourraient ne pas être acceptés par le marché. 37
4.2.4 Le groupe pourrait ne pas être en mesure d’obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d’obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée. 38
4.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par le groupe 39
4.2.6 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits 39
4.2.7 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle du groupe est incertaine et peut être violée par des tiers. 40

4.3 LES RISQUES LIES A L’ORGANISTAION ET A LA GOUVERNANCE DU GROUPE 44
4.3.1 Le groupe dépend de sous-traitants pour l’essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l’avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés 44
4.3.2 Le groupe est dépendant de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits. 46
4.3.3 Le groupe pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d’attirer les nouveaux employés dont il aura besoin pour son développement. 46
4.3.4 Le groupe pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne. 47

4.3.5 le groupe dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir quil sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'il développe 47
4.3.6 Le groupe dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques 48
4.3.7 Risques liés au portefeuille de produits du groupe qu'il pourrait ne pas être en mesure d'enrichir 50

4.4 LES RISQUES FINANCIERS 50
4.4.1 Risque de liquidité 50
4.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures 52
4.4.3 Risque de dilution 52
4.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche 53
4.4.5 Risques Liés à la crise de la COVID-19 53

4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DE RISQUES 54

4.6 FAITS MARQUANT ET LITIGES 55

5. DESCRIPTION DE L'OPERATION ET DES TITRES FAISANT L'OBJET DE L'ADMISSION AUX NEGOCIATIONS SUR EURONEXT GROWTH PARIS 56

5.1 MOTIVATIONS DE LA DEMANDE DE TRANSFERT 56

5.2 CARACTERISTIQUES DE LA SOCIETE 56

5.3 CALENDRIER DEFINITIF DU TRANSFERT DE MARCHE DE COTATION 56

6. SITUATION DE TRESORERIE AU [31/12/2021] 57

7. EVOLUTION DU COURS DE BOURSE 58

8. ETAT DES COMMUNICATIONS FINANCIERES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS 60

9. ACTIONNARIAT DE LA SOCIETE AU 31 JANVIER 2022 62

ANNEXE – RAPPORT FINANCIER ANNUEL AU 31 DECEMBRE 2020

ANNEXE – RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL AU 30 JUIN 2021

Remarques générales

Définitions

Dans le présent document, et sauf indication contraire :

- les termes « **Groupe** » ou « **ADVICENNE**» ou « **Emetteur** » désignent la société ADVICENNE, Société anonyme au capital de 1.990.030,20 euros dont le Siège social est situé au 22, rue de la Paix, 75002 Paris,

immatriculée au RCS de Paris n°497 587 089 représen tée par Didier LAURENS, Directeur Général.

- le terme « **Document d'Information** » désigne le présent document.

1 ATTESTATION DU RESPONSABLE

1.1 Responsable du Documents d 'Information

ADVICENNE,
Monsieur Didier LAURENS,
Directeur Général.

1.2 Attestation de la Personne Responsable

Nous déclarons qu'à notre connaissance, l'information fournie dans le présent Document d'Information est juste et que, à notre connaissance, le Document d'Information ne fait pas l'objet d'omission substantielle et comprend toute l'information pertinente.

Fait à Paris le 31 janvier 2022

Didier LAURENS
Directeur Général de la Société

2. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

- Dénomination sociale

La Société a pour dénomination sociale : ADVICENNE

- Enregistrement au RCS et identifiant LEI

La Société est immatriculée auprès du Registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro unique d'identification 497 587 089.

Le code LEI de la Société est : **969500Q2MA9VBQ8BG884**

- Date de constitution et durée

La Société a été immatriculée au Registre du Commerce et des sociétés de Paris le 23 avril 2007. La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de son immatriculation, soit jusqu'au 23 avril 2106, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

La date d'arrêté des comptes est fixée au 31 décembre de chaque année.

- Siège social, forme juridique,

  Société anonyme à Conseil d'administration au capital de 1 990 030,20 euros. Siège social : 22, rue de la Paix, 75002 Paris.

3. APERCU DES ACTIVITES

3.1 PRÉSENTATION DES ACTIVITES DU GROUPE

3.1.1 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 (Sibnayal®), vise 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.

En 2021, ADV7103 a obtenu en Europe et au Royaume-Uni une autorisation de mise sur le marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue au Royaume-Uni (MHRA). A la connaissance de la Société, ADV7103 est le premier médicament à recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché par les autorités européennes dans l'ATRd. Cette AMM a été obtenue après la décision par la Société de renoncer au statut de médicament orphelin malgré la désignation de médicament orphelin obtenue auprès de la Commission Européenne. ADV7103 est actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada.

Alors qu'Advicenne prépare son lancement commercial européen pour le traitement de l'ATRd, via la recherche de partenaires commerciaux, elle mène simultanément des essais pour ADV7103 dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission Européenne, dans le traitement de la cystinurie.

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

Sibnayal®, un médicament ayant reçu une AMM en Europe et au UK et en Phase III aux US dans le traitement de l'ATRd

Sibnayal® (ADV7103) est indiqué dans le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd), une maladie néphrologique orpheline. L'ATRd se manifeste lorsque les reins n'évacuent pas correctement dans l'urine les charges acides présentes dans le sang à la suite du métabolisme actif de l'organisme, entraînant de nombreuses complications physiologiques pour compenser le déséquilibre de pH sanguin. Sur la base des résultats positifs de l'étude clinique européenne de phase III, la Société estime que ADV7103 a le potentiel de devenir un médicament de référence pour le traitement de cette maladie pour laquelle il est le seul médicament autorisé. Après avoir soumis en 2019 puis en 2020 à l'EMA une demande d'AMM pour ADV7103

dans l'indication de traitement de l'ATRd, (par la procédure dite « centralisée »), la Société a reçu une opinion positive du Comité du Médicament CHMP de l'EMA en décembre 2020. Cette opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 a ensuite été validée par la Commission Européenne et la délivrance d'une AMM. ADV7103 ou Sibnayal® est déjà disponible pour certains patients en France en post-ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) ainsi qu'en Suède (programme d'accès au marché précoce), au Danemark, en Espagne et au Royaume-Uni.

En 2021, la Société a renoncé au statut de médicament orphelin pourtant validé en juin 2017 par, l'Union Européenne dans l'ATRd. Cette décision a permis à Advicenne d'obtenir l'AMM de Sibnayal® sans avoir à faire de nouveaux essais cliniques. En revanche, la Société ne peut bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention de son AMM. Sibnayal® reste toutefois protégé par ses brevets jusqu'en 2031. Advicenne a initié aux Etats-Unis et au Canada un essai clinique pivot de Phase II/III avec ADV7103 dans l'ATRd (étude ARENA-2), à la suite de l'obtention de l'autorisation de la FDA pour l'ouverture de l'IND en septembre 2018 et de Santé Canada en octobre 2018. La population ciblée (enfant à partir de 6 mois et adulte) dans cette indication est d'environ 30.000 patients en Europe et 20.000 aux Etats-Unis.

Développement de Sybnayal® dans une seconde indication, la cystinurie

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

Un portefeuille de produits à un stade avancé

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

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

Figure 1 : Advicenne : portefeuille de produits en développement

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

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

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

en suivant les recommandations des cliniciens et en valorisant des technologies existantes.

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

En matière de développement pharmaceutique, Advicenne collabore avec plusieurs sociétés de galénique afin d'apporter la meilleure réponse au cahier des charges établi par la Société en partenariat avec des cliniciens. Ces derniers participent à la définition des caractéristiques du candidat-médicament en termes de forme pharmaceutique et de profil de libération des principes actifs afin d'optimiser son efficacité et/ou sa sécurité d'emploi tout en visant à améliorer la qualité de vie du patient. Advicenne sous-traite l'ensemble des activités analytiques, de formulation, et de production.

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

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

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

3.1.2 Marché et concurrence

Marché et concurrence dans le traitement de l'ATRd

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

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

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

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

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

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 caractérisées. Cela représente environ 30.000 patients en Europe et environ 20.000 patients aux Etats-Unis. La Société a présenté de nombreux posters en novembre 2019 lors du congrès de l'American Society of Nephrology (Association américaine de néphrologie) qui abordaient les formes acquises de la maladie notamment chez les patients atteints de maladies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren et le lupus systémique érythémateux.

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

A la date du présent document et à la connaissance de la Société, Sibnayal® (ADV7103) est le seul médicament autorisé dans le traitement de l'ATRd en Europe et à un stade de développement clinique avancé dans l'ATRd aux Etats-Unis.

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

Il est rappelé que le prix et le remboursement de Sibnayal® (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.

Marché et concurrence dans le traitement de la Cystinurie

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 déployé une force de vente de 16 personnes qui fut étendue au 1er juillet 2015 à 24 vendeurs (ou « *reps* »). En 2020, le chiffre d'affaires de Thiola ®s'est élevé à $108,9m, en progression de 13.8% par rapport à 2019 où Thiola ® atteignait $ 95,6m de chiffre d'affaires contre $ 89,2m en 2018 (soit une progression de 7.25%). En 2018, Retrophin a soumis auprès de la FDA une demande d'AMM pour une nouvelle formulation pharmaceutique de Thiola® : formulation à libération prolongée ayant pour objectif de réduire le nombre de comprimés administrés par jour. Cette demande a été acceptée par l'agence américaine en novembre 2018 et cette nouvelle formulation, Thiola® EC a été approuvée par la FDA le 28 juin 2019. Cette nouvelle formulation Thiola® EC n'est pas approuvée en Europe.

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

Les effets secondaires observés sont divers et parfois graves (intolérance gastro-intestinale, stomatite, rash cutané, pemphigus, arthralgies, polymyosite, protéinurie,

syndrome néphrotique, thrombopénie, voire aplasie médullaire), ce qui impose une surveillance médicale et biologique régulière (protéinurie, hémogramme).

Dans la même indication (en 2ème ligne), on trouve une molécule en développement appartenant aux dérivés thiols (proches de Thiola®/Acadione®) : en 2017, la société Revive Therapeutics a annoncé l'initiation d'une étude de phase 2 avec son produit REV-004 (bucillamine) dans la cystinurie. Il semble que cette étude a été arrêtée (www.clinicaltrials.gov).

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

3.1.3 Commercialisation des médicaments dont Sibnayal

La Société a montré au cours des dernières années sa capacité à commercialiser en France deux médicaments développés par des tiers dans le domaine de la neurologie, Levidcen® et 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 et le produit a été approuvé dans de nouveaux pays européens début 2020. Le produit a été lancé commercialement par Primex ou ses partenaires dans certains pays dont le Royaume-Uni. Pour faciliter l'accès d'ADV6209 (Ozalin®) dans certains territoires, Primex a signé des accords avec des distributeurs locaux comme POA Pharma (Danemark, Finlande, Norvège, Suède), Nordic Pharma (France) ou Sintetica pour le Royaume-Uni.

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

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

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

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

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

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

Distribution

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

choix auprès de leaders d'opinion locaux qui possèdent une bonne connaissance des partenaires commerciaux, gage de sérieux.

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

3.2 PRINCIPAUX MARCHÉS

3.2.1 Les médicaments pédiatriques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1 : Liste des PH indispensables: bicarbonate de sodium

ANNEXE 2

Substance active de la préparation ou Dénomination de la préparation [1]	Dosages et formes pharmaceutiques	Indications déclarées par les PUI et/ou les EP/ES	Indication(s) évaluée(s) par l'Afssaps	Résultat [2] de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Arginine (chlorhydrate)	Solution pour perfusion 6,25 % (m/V) AP-HP	. 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 ;
- soutient 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-0013$57-PIP01-12 & EMEA-001535-PIP01-13). Le PIP de l'ATRd a été amendé en 2016 puis en 2018.

3.2.2 Les médicaments orphelins

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

Les autorités réglementaires en Europe comme aux Etats unis ont mis en place des procédures d'AMM et de remboursements spécifiques pour les médicaments traitant

des maladies orphelines afin d'encourager l'effort de développement et l'innovation pour ces pathologies au nombre de patients faible. En particulier, les exigences en termes d'études cliniques requises sont adaptées pour tenir compte de la population restreinte de patients et les procédures d'obtention de l'AMM sont facilitées et souvent accélérées afin de répondre au besoin de santé publique.

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

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du Règlement n°141/200 0/CE du 16 décembre 1999 du Parlement Européen et du Conseil, un médicament est considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie d'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale pendant laquelle aucun produit similaire ne peut être commercialisé dans la même indication.

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

3.2.3 La néphrologie

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

De nombreux acteurs pharmaceutiques ou biotechnologiques sont présents sur le domaine de la néphrologie (Roche, Astra Zeneca, Vifor Pharma, Horizon Pharma, Retrophin, Akebia Therapeutics, Ardelyx, Reata Pharmaceuticals, Aurinia, Allena

Pharmaceuticals, Tricida, Calliditas, OxThera) mais à ce jour, hormis Retrophin avec Thiola® et certains acteurs commercialisant la tiopronine dans la cystinurie, aucune des sociétés mentionnées ne développent un produit dans l'ATRd.

3.2.4 La neurologie

Lors des nombreux échanges que la Société a pu avoir avec des experts, ceux-ci ont souligné le manque de produits adaptés à la prise en charge de pathologies ou de patients souffrant de maladies neurologiques, notamment chez l'enfant. L'approche poursuivie par Advicenne depuis sa création a pour objectif de répondre à des besoins cliniques particuliers et non satisfaits des enfants, d'améliorer l'observance des traitements et donc leur efficacité au travers du développement de formes pédiatriques adaptées aux populations ciblées.

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

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

(a) 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.

(b) Likozam®

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

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

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

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

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

En revanche, la Commission a considéré que le service médical rendu par Likozam® est insuffisant dans le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques pour une prise en charge par la solidarité nationale.

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

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

La population cible de Likozam® peut être estimée à partir des données de remboursement d'Urbanyl®. Selon l'analyse des données de remboursement de l'EGB, 1 594 patients ont eu au moins un remboursement de clobazam (Urbanyl®)

sur l'année 2014. Selon la Commission de la Transparence de la HAS, la population cible (adultes et enfants) de Likozam® dans l'ensemble de ses indications peut donc être estimée à 160 000 à 180 000 patients.

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

(c) Ozalin® - (ADV6209)

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

Cette formulation a été spécifiquement développée pour une administration orale pour la sédation modérée et la prémédication anesthésique. La prémédication désigne l'administration par le personnel infirmier, en salle d'hospitalisation ou dans la structure ambulatoire, d'un tranquillisant, en moyenne une heure avant l'acte opératoire. Traditionnellement, la prémédication est prescrite par le médecin anesthésiste au moment de la consultation d'anesthésie, après avoir évalué l'anxiété du patient.
L'objectif de la sédation est d'obtenir un patient coopérant et calme, sans somnolence excessive. La sédation réalisée par le médecin anesthésiste au bloc opératoire utilise principalement trois classes de médicaments : les opiacées (tel que fentanyl, kétamine, nitro-oxides), les benzodiazépines (midazolam) et les anesthésiques intraveineux (propofol). Les complications les plus fréquentes de la sédation sont la somnolence excessive, l'agitation paradoxale et la dépression respiratoire. Somnolence excessive et dépression respiratoire sont souvent associées et sont dues à un surdosage des agents sédatifs. Sur le plan respiratoire, la sédation déprime la respiration par un double mécanisme, central et périphérique. Le fentanyl est essentiellement un dépresseur respiratoire central et cet effet est maximal dans les minutes qui suivent l'injection. Le midazolam et le propofol, en plus de leur effet central, dépriment le tonus des muscles pharyngés et laryngés et en cas de doses excessives entraînent des apnées obstructives périphériques.

En moyenne, plus de 25% des consultations aux urgences concernent des enfants de moins de 15 ans. Parmi eux, 10% nécessiteraient une sédation vigile. La prémédication anesthésique dans le cadre d'opérations chirurgicales concernerait 1.6% des enfants de moins de 15 ans par an en Europe, parmi lesquels environ 80% sont prémédiqués. Le chlorhydrate de midazolam (groupe générique de l'Hypnovel®) destiné aux voies intraveineuse (I.V.), intramusculaire (I.M.) ou intrarectale (I.R.), fait partie des médicaments prescrits hors-A.M.M. chez l'enfant. Le midazolam est administré par voie orale dans les indications, d'une part, de sédation vigile recherchée lors d'actes diagnostiques (tels que les endoscopies) ou thérapeutiques (petites chirurgies chez l'enfant, comme les points de sutures) ou encore en cas de soins palliatifs ou de soins intensifs, et d'autre part, de prémédication anesthésique avant une intervention chirurgicale. L'utilisation du midazolam dans ces indications fait l'objet de recommandations de la part de la *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (SFAR) (Wodey et Guillou 2001), de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) (Zempsky et Cravero 2004) et de la *Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs* (SFAP 2004).

L'effet thérapeutique recherché chez l'enfant est double. L'anxiolyse immédiate et la détente du patient sont visées dans un premier temps pour obtenir une meilleure

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

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

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

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

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

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

Le midazolam se caractérise par sa demi-vie courte (2 à 4 h) et son effet sédatif dose dépendant (20 à 60 minutes selon la posologie - 0,05 à 0,15 mg/kg). Il s'agit d'un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés.
La pharmacocinétique et l'acceptabilité d'ADV6209 ont été validées au cours de deux études cliniques dont une de phase I (étude D01CS) sur adultes sains et une de

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

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

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

ADV6209 a obtenu une première notification positive en septembre 2018 dans le cadre de la procédure d'enregistrement décentralisé, initiée en novembre 2016 en France, UK, Italie, Pays-Bas, Norvège, Danemark, Suède, Finlande. En février 2020, son partenaire Primex Pharmaceuticals a annoncé l'obtention de l'AMM dans 8 nouveaux pays européens : Allemagne, Autriche Espagne, Portugal, Irlande, Belgique, Grèce et Pologne.
Depuis l'obtention de l'AMM le produit a été lancé dans plusieurs pays européens et plus récemment en Italie (avril 2020). Compte tenu de l'épidémie de COVID-19 les activités traditionnelles de lancement commercial sont fortement impactées négativement et l'on a constaté dans de nombreux pays, une interruption des procédures chirurgicales jugées comme non-prioritaires. Dans ce contexte très défavorable, la Société n'anticipe pas de recevoir des royautés significatives dans les prochains trimestres.

3.3 STRATEGIE ET OBJECTIFS

La Société est une société pharmaceutique complètement intégrée qui a pour objectif l'amélioration de la vie des patients dès la petite enfance en répondant aux besoins critiques non satisfaits liés à des pathologies néphrologiques orphelines et à des

indications neurologiques spécifiques. Les objectifs des prochaines années sont les suivants :

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

4. FACTEURS DE RISQUES

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

4.2.	**Risques liés à l'activité de la Société**		
4.2.1	Risques liés au développement clinique des produits	Modéré	Modéré
4.2.2	La Société pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.	Faible	Elevé
4.2.3	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.	Modéré	Elevé
4.2.4	La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.	Elevé	Modéré
4.2.5	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société.	Faible	Faible
4.2.6	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits.	Faible	Elevé
4.2.7	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine, et peut être violée par des tiers.	Faible	Modéré
4.3.	**Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société**		
4.3.1	La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés.	Modéré	Modéré

4.3.2	La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.	Modéré	Modéré
4.3.3	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.	Faible	Faible
4.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	Modéré	Modéré
4.3.5	La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'elle sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe.	Modéré	Modéré
4.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques	Elevé	Modéré
4.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir.	Elevé	Faible
4.4.	**Risques financiers**		
4.4.1	Risque de liquidité.	Elevé	Elevé
4.4.2	Risque de dilution.	Elevé	Elevé
4.4.3	Risques liés aux pertes historiques et futures.	Elevé	Modéré

4.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche.	Faible	Modéré
4.4.5	Risques liés à la crise de la COVID-19.	Modéré	Faible

4.1 RISQUES LIES A L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE SUR LEQUEL INTERVIENT LE GROUPE ET A LA MISE EN ŒUVRE DE LA STRATEGIE

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

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Le prix accepté pour le remboursement des produits du groupe fera ainsi l'objet de négociations avec les autorités compétentes, pays par pays, au vu des résultats cliniques obtenus pour chacun des produits concernés.

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

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

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

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

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

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

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

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

L'obtention d'une AMM pour chacun des produits thérapeutiques développés par le groupe suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, de son dosage, de sa qualité, de son efficacité ou encore de son innocuité. Les autorités réglementaires pourraient par ailleurs imposer certaines modifications dans la présentation et la fabrication du produit (stabilité, stockage, conditionnement). Le processus d'obtention d'une AMM implique des investissements et délais conséquents alors que son résultat est incertain.

Une AMM peut notamment être refusée ou retardée si :

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

la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

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

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

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

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

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

4.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

Le groupe évolue dans un secteur d'activité particulièrement réglementé. L'industrie pharmaceutique est confrontée à l'évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue des autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'« ANSM ») en France, l'EMA au sein de l'Union européenne ou la FDA aux Etats-Unis d'Amérique. Corrélativement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et à l'efficacité des médicaments.

En particulier, les autorités de santé, et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation

régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

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

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

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

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

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

4.2 LES RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

4.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

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

Afin de réaliser certains de ses essais cliniques, le groupe a conclu des partenariats (notamment avec des CRO ou des fournisseurs de matériels) et est en conséquence

exposée aux risques associés à une dépendance à de tels partenariats et tierces parties.

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

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

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

Enfin, l'apparition d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard dans le développement des candidat-médicaments du groupe, voire son interruption. De plus, si, après l'obtention d'une AMM par le groupe ou ses partenaires, les produits concernés entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais

cliniques, il lui serait impossible de les commercialiser voir de les céder ou de concéder une licence à des partenaires en vue de leur commercialisation.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Par ailleurs, dans le cas où l'un des produits le groupe obtiendrait le statut de médicament orphelin, l'exclusivité qui en résulte pourrait ne pas protéger de manière effective le produit concerné contre des produits concurrents. En effet, cette protection, limitée au principe actif sous-jacent, est effective aussi longtemps qu'un médicament concurrent incluant le ou les mêmes principes actifs que celui ou ceux

utilisé(s) par le groupe ne présente pas une plus grande efficacité. De plus, le statut orphelin pourrait ne pas couvrir des médicaments incluant un autre principe actif visant la même indication.

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

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

Le groupe a demandé à bénéficier du statut de médicament orphelin pour certains de ses candidat-médicaments aux Etats-Unis.

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

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

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

De plus, compte tenu de l'environnement particulièrement compétitif de l'industrie pharmaceutique, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients. Afin de limiter ce risque dans la mesure du possible, les partenaires et employés jugés clés par le groupe sont soumis à un engagement de confidentialité et/ou à une clause de non-concurrence.

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

Le groupe pourrait être exposé à des risques de responsabilité lors du développement clinique de ses produits (en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais de produits thérapeutiques chez l'Homme et chez l'animal). Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais

cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et en raison notamment d'un dommage inattendu qui pourrait résulter de la qualité de ces produits.

Par ailleurs, le groupe n'exploite aucune unité de fabrication mais dispose d'un réseau de sous-traitants sélectionnés et qualifiés pour la fabrication et l'assemblage de ses candidat-médicaments. La Société dépend ainsi de ses sous-traitants et fournisseurs en matière de qualité. Bien que le groupe fasse ses meilleurs efforts pour s'assurer que le contrôle de la qualité de ses produits fabriqués par ses sous-traitants est effectué rigoureusement, notamment en menant régulièrement des audits qualité afin de s'assurer du respect par ces sous-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 du groupe pourraient ainsi faire subir des dommages à ses clients. De tels dommages pourraient entraîner la résiliation des contrats de distribution et de tout accord de partenariat conclu par le groupe. Outre les difficultés liées au fait de retrouver de nouveaux partenaires, la responsabilité contractuelle du groupe pourrait être engagée. Parallèlement, des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires (individuelles ou sous la forme d'actions de groupe, notamment en France et aux Etats-Unis) pourraient être déposées ou engagées contre le groupe par ses distributeurs, tout tiers utilisant ou commercialisant ses produits ou toute autre personne ayant subi un préjudice. La défense du groupe lors de ces actions pourrait prendre du temps et se révéler coûteuse. De telles actions pourraient enfin nuire à la réputation du groupe, entraînant une perte de clientèle.

Bien que le groupe n'ait fait l'objet d'aucune action en responsabilité ou autre plainte liée à la mise en œuvre de sa technologie ou à l'utilisation de ses produits à ce jour, il ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle ou celle de ses partenaires soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle ou contre ses partenaires, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue.

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

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

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel le groupe opère, le droit des brevets varie selon les pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup

d'incertitudes dans ce domaine. Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) ou ceux qu'elle est autorisée à exploiter dans le cadre de ses activités. Si un ou plusieurs brevets ou marques couvrant une technologie, un procédé de fabrication ou un produit devaient être invalidés ou jugés inapplicables ou si le savoir-faire donné en licence au groupe venait à être divulgué, le développement et la commercialisation de la technologie ou du produit concerné pourraient être directement affectés ou interrompus.

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

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

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

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- le groupe ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'il rencontre des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle futurs ;
- les droits de propriété intellectuelle du groupe soient contestés et considérés comme non valables ou que le groupe ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété

intellectuelle n'en garantit ni la validité ni l'opposabilité, des tiers pouvant mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle du groupe, protéger ses secrets commerciaux, son savoir-faire ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, influer négativement sur le résultat et la situation financière du groupe et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents du groupe pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits du groupe sur des brevets délivrés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence ;

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

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

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

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

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

4.3 LES RISQUES LIES A L'ORGANISTAION ET A LA GOUVERNANCE DU GROUPE

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

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

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

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

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

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

Toute défaillance de la part de ces sous-traitants, notamment en cas de non-respect des bonnes pratiques, d'approvisionnement hors des délais contractuels impartis ou de non-validation de tout ou partie d'un lot produit due en particulier à une qualité

insuffisante, pourrait entraîner un retard dans la fabrication d'un lot de produits, entraîner des conséquences sur le calendrier de développement et/ou de commercialisation, voire entraîner la suspension de la fabrication d'un produit. La responsabilité du groupe pourrait également être engagée auprès de ses autorités de tutelle, de ses distributeurs ou de ses partenaires ou encore de ses clients. Des sanctions pourraient ainsi être imposées au groupe, que ce soit la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques, la suspension ou le retrait d'autorisations réglementaires (notamment AMM ou GMP), ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales.

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

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

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

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

problèmes de transfert de procédés et de méthodes analytiques peuvent retarder la qualification d'un deuxième site ou d'un deuxième CMO.

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

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

Les matières premières utilisées dans Sibnayal (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.

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

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

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

Le succès du groupe dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique et technique clé. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes clés pourrait altérer la capacité du groupe à atteindre ses objectifs en matière de recherche, de développement et de commercialisation, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques, et nuire gravement à la capacité du groupe à déployer avec succès sa

stratégie d'entreprise. Le groupe a souscrit des assurances « hommes clés » pour certains de ses dirigeants afin de limiter ce risque.

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

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

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

Pour ce faire, le groupe devra :

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

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

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

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

Le groupe a choisi de conclure des partenariats et accords de licences avec des acteurs du marché pour commercialiser ses produits. Le développement du groupe

et sa capacité à générer des revenus dépendront de sa capacité à signer des partenariats de distribution pour commercialiser ses produits à grande échelle et sur de nouveaux marchés, des conditions de ceux-ci et du respect de leurs engagements par les distributeurs.

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

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

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

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

A la date du présent document, Levidcen®, Likozam® et Sibnayal (ADV7103), les produits disposant d'une AMM et commercialisés par le groupe sont distribués en direct.

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

Le groupe ne dispose pas en interne de toutes les compétences et ressources nécessaires pour lui permettre de conduire lui-même des essais précliniques et cliniques dans leur totalité. Par conséquent, le groupe est amené à confier tout ou

partie de ses essais à des établissements spécialisés dans la réalisation et/ou la gestion des essais cliniques (*Contract Research Organizations* ou « **CROs** »).

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

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

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

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

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

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

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

Dès lors, le non-respect par un CRO de ses obligations contractuelles ou réglementaires, notamment des Bonnes Pratiques Cliniques, pourrait entraîner un retard dans la réalisation, la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques ce qui pourrait entraîner une hausse du coût de développement. La responsabilité de la Société auprès de ses autorités de tutelles ou de ses partenaires, ou encore des

poursuites judiciaires, administratives et pénales pourraient être engagées. Les contrats conclus avec des sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur. De ce fait, le groupe ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches cliniques ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CROs.

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

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

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

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

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

4.4 LES RISQUES FINANCIERS

4.4.1 Risque de liquidité

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

Historiquement, la Société a financé son développement principalement en fonds propres par voie d'augmentations de capital et moyennant l'émission d'obligations convertibles, l'obtention d'aides publiques à l'innovation et le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche. La Société a également signé un contrat de cession d'actifs relatifs à Ozalin (ADV6209) avec Primex Pharmaceuticals AG pour

laquelle elle a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euros et 90 milliers d'euros de royalties à la date du présent document.

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

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

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 sûretés, céder ses actifs en dehors du cours normal des affaires ou modifier de manière significative son activité.

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

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

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

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

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

Toutefois, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. De même, le plan de développement des produits de la Société pourrait être modifié en raison de plusieurs facteurs dont la Société n'a pas connaissance à la date du présent document. 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.

4.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

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

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

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

4.4.3 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 présent document, l’exercice intégral de l’ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 692.750 actions nouvelles, générant une dilution égale à 8.09% sur la base du capital existant à ce jour.

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.

4.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (« **CIR** »), qui consiste pour l'Etat à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

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

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

4.4.5 Risques Liés à la crise de la COVID-19

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

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

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

4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DE RISQUES

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

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

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

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

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

4.6 FAITS MARQUANT 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.

5. DESCRIPTION DE L'OPERATION ET DES TITRES FAISANT L'OBJET DE L'ADMISSION AUX NEGOCIATIONS SUR EURONEXT GROWTH PARIS

5.1 MOTIVATIONS DE LA DEMANDE DE TRANSFERT

Ce projet vise à permettre à ADVICENNE d'être cotée sur un marché plus approprié à la taille de l'entreprise et à sa capitalisation boursière. Le transfert sur Euronext Growth Paris devrait permettre de bénéficier d'un cadre réglementaire mieux adapté aux PME et de diminuer les coûts liés à la cotation, tout en lui permettant de continuer à bénéficier des attraits des marchés financiers.

5.2 CARACTERISTIQUES DE LA SOCIETE

Nature et nombre des titres dont l'admission aux négociations est demandée

Les titres de la Société dont l'admission aux négociations sur Euronext Growth Paris est demandée sont les 9 885 151 actions existantes composant le capital social de la Société d'une valeur nominale de 0,20 euro chacune. Aucune action nouvelle ne sera émise dans le cadre de l'admission.

Libellé des actions : ADVICENNE

Code ISIN : FR0013296746

Mnémonique : ALDVI

Secteur d'activité

Code NAF : 7211Z

Classification ICB : 201030, Pharmaceuticals and Biotechnology

5.3 CALENDRIER DEFINITIF DU TRANSFERT DE MARCHE DE COTATION

Dates	Opérations
24 Mars2022	Notification par Euronext de la décision d'admission des titres sur Euronext Growth Paris
28 Mars 2022 avant l'ouverture	• Diffusion d'un avis de marché Euronext annonçant la radiation des actions ordinaires de la Société d'Euronext Paris • Diffusion d'un avis de marché Euronext annonçant l'admission des actions ordinaires de la Société sur Euronext Growth Paris • Diffusion d'un communiqué de presse par la Société et mise en ligne du document d 'information sur le site internet de la Société et d'Euronext

30 Mars 2022 avant l'ouverture	• Radiation des actions ordinaires de la Société d'Euronext Paris • Admission des actions ordinaires de la Société sur Euronext Growth Paris

6. SITUATION DE TRESORERIE AU [31/12/2021]

En milliers d'euros

Total des dettes courantes au 31/12/2021	
-Faisant l'objet de garanties	-
-Faisant l'objet de nantissements	-
-Sans garanties ni nantissements	-

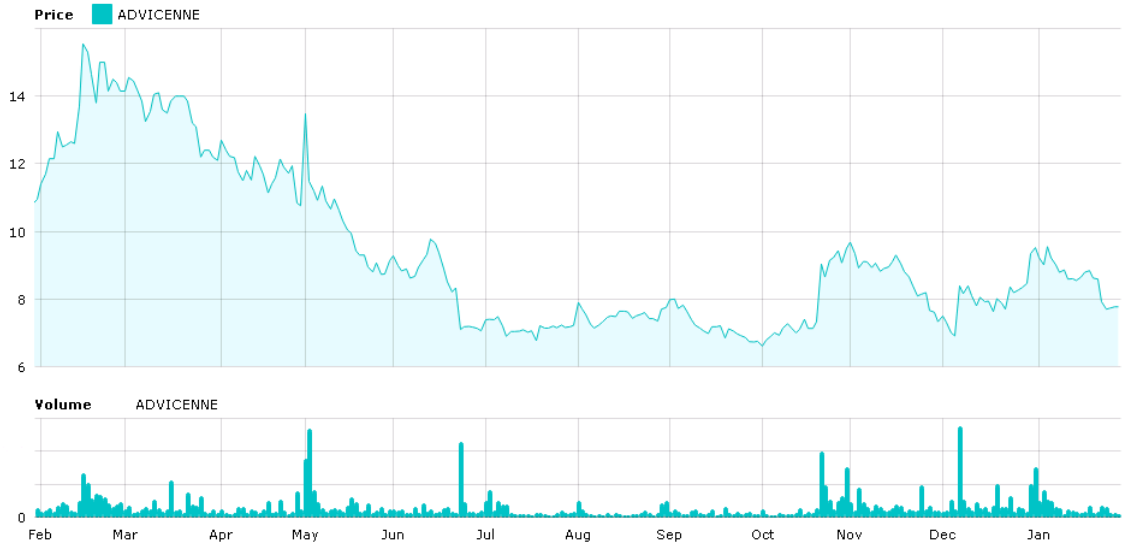
Total des dettes non courantes au 31/12/2021	
-Faisant l'objet de garanties	-
-Faisant l'objet de nantissements	-
-Sans garanties ni nantissements	-

En milliers d'euros

A	Trésorerie	12 654 825,36
B	Equivalents de Trésorerie	-
C	Titres de placement	-
D	**Liquidités au 31/12/2021 (A)+(B)+(C)**	**12 654 825,36**
E	**Créances Financières à court terme**	**0,81**
F	Dettes bancaires court Terme	106 600,28
G	Part à moins d'un an des dettes à moyen et long terme	
H	Autres dettes financières à court terme	83 702,53
I	**Dettes financières courantes à court terme au 31/12/2021 (F)+(G)+(H)**	**190 302,81**
J	**Endettement financier net à court terme au 31/12/2021 (I)-(E) -(D)**	**- 12 464 523,36**
K	Emprunts bancaires à plus d'un an	11 693 399,72
L	Obligations émises	-
M	Autres emprunts à plus d'un an	1 038 578,77
N	**Endettement financier net à moyen et long terme (K)+(L)+(M)**	**12 731 978,49**
O	**Endettement Financier Net au 31/12/2021 (J)+(N)**	**267 455,13**

7. EVOLUTION DU COURS DE BOURSE

Evolution du cours de bourse sur 1 an :



Sera mis à jour juste avant le dépôt

<u>Source</u> : Euronext

Les moyennes ci-dessous sont calculées à partir des données du 30/01/2021 au 30/01/2022

- Cours moyen pondéré par les volumes : 9,9848 euros ;
- Moyenne des capitaux échangés quotidiennement : 607 537euros ;
- Moyenne des volumes échangés quotidiennement : 60 846 actions ADVICENNE.

ADVICENNE a été introduite sur le marché réglementé d'Euronext à Paris le 05/12/2017

8. ETAT DES COMMUNICATIONS FINANCIERES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

Pour information, l'ensemble de la communication financière de la Société sur le site internet de la Société :

2021

07/01/2021	ADVICENNE annonce la nomination de Peter Meeus au poste de Directeur Général
18/02/2021	ADVICENNE fait le point sur l'évolution de ses activités
19/03/2021	ADVICENNE annonce l'imminence de l'autorisation de mise sur le marché dans l'ATRd EN Europe pour son candidate médicament ADV7103(Sibnayal)
25/03/2021	Précision apportée au communiqué de presse du 19 mars 2021
23/04/2021	ADVICENNE publie son calendrier financier 2021
28/04/2021	ADVICENNE présente ses résultats financiers annuels au 31/12/2020 et confirme ses perspectives 2021
03/05/2021	ADVICENNE reçoit l'approbation de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'ADV7103 (Sybnayal) et annonce des changements au sein de la direction pour soutenir sa commercialisation
03/05/2021	Mise à disposition du rapport financier annuel 2020
17/05/2021	Advicenne reçoit un avis positif de la FDA sur la procédure d'approbation et l'Agence accepte le protocole modifié de l'étude de phase III pour son traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd)
24/05/2021	Mise à disposition des documents préparatoires à l'AGM du 14 juin 2021
15/06/2021	Advicenne fait le point de ses activités à l'issue de son Assemblée Générale Mixte du 14 juin 2021
22/06/2021	Advicenne lance une augmentation de capital réservée par construction accélérée d'un livre d'ordres pour un montant d'environ 10 M€
23/06/2021	Advicenne lève environ 9,4 M€ dans le cadre d'un placement réservé à une catégorie de personnes
02/07/2021	Advicenne reçoit l'autorisation de commercialiser Sibnayal™ (ADV7103) au Royaume-Uni pour le traitement de l'ATRd
29/09/2021	Advicenne présente ses résultats financiers semestriels au 30 juin 2021

03/12/2021	Projet de transfert de la cotation des titres Advicenne sur le marché Euronext Growth Paris et de la radiation de leur cotation sur le marché réglementé d'Euronext Bruxelles
07/12/2021	Advicenne annonce des avancées significatives dans la commercialisation de son produit phare Sibnayal™ en Europe
20/12/2021	Advicenne annonce l'avis définitif de la Commission de la Transparence de la HAS pour son médicament Sibnayal™ dans l'ATRd
27/12/2021	Advicenne annonce son calendrier financier 2022
04/01/2022	Advicenne annonce la signature d'un partenariat avec FrostPharma AB pour la commercialisation de Sibnayal™ dans les pays nordiques
18/01/2022	Advicenne publie son chiffre d'affaires 2021

9. ACTIONNARIAT DE LA SOCIETE AU 31 JANVIER 2022

	Nombre d'actions	Pourcentage du capital
Bpifrance	2 249 568	22,6%
Cemag Invest	748 064	7,5%
Irdi Soridec Gestion	435 511	4,4%
Management & salariés	182 918	1,8%
Flottant	6 334 390	63,7%
Total	**9 950 151**	**100.0%**

Société anonyme à conseil d'administration
au capital de 1.713.128,80 euros
Siège social : 22 rue de la Paix, 75002 Paris
497 587 089 R.C.S. Paris

Rapport financier annuel

Rapport de gestion du conseil d'administration

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Exercice clos le 31 décembre 2020

INTRODUCTION

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 oeuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies chroniques rares du rein, l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et la Cystinurie.

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette dernière indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché.

En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRd, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé – parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges.

En Europe, la Société a décidé de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes néphrologues et neurologues.

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

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

Le Docteur David Horn Solomon, Président du Conseil d'Administration, déclare :
« Advicenne a bien progressé en 2020, avec notre premier médicament, ADV7103, proche de l'autorisation de mise sur le marché en Europe. Nous sommes ravis de commercialiser ce médicament en Europe et de poursuivre nos dernières études de phase III aux États-Unis. Advicenne atteint une nouvelle maturité à l'aube de 2021 et cela apportera une valeur significative pour les actionnaires et les patients atteints de maladies rénales. Nous sommes impatients de garder toutes les parties prenantes étroitement alignées au fur et à mesure qu'Advicenne progressera cette année et à l'avenir. »

ATTESTATION DU RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant ci-après présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Fait à Paris, le 3 mai 2021

David Horn Solomon
Président du Conseil d'Administration

I - RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Ce rapport a été établi par le Conseil d'administration en date du 28 avril 2021

1 Exposé de l'ensemble constitué par les sociétés comprises dans la consolidation au cours de l'exercice écoulé – Examen des comptes et résultats

Advicenne (la « Société ») est une société pharmaceutique fondée en 2007 a connu une année 2020 riche en événements.

L'exercice 2020 a été marqué par les évènements suivants :

Eléments financiers et commerciaux

Dans le cadre de son accord de financement de 20 MEUR conclu avec la Banque Européenne d'Investissement, Advicenne a renforcé sa structure financière avec le tirage d'une première tranche de 7,5 MEUR ; cette tranche prévoit un remboursement in fine (dans 5 ans).

La société a également obtenu 4,3 MEUR de financement complémentaire dans le cadre de prêts garantis par l'Etat (PGE) dont la maturité à la date d'établissement de ce rapport est de 1 an. La société se réservant la possibilité d'effectuer la démarche auprès des autorités, lui permettant de reporter jusqu'à 6 ans le remboursement de ces PGE.

Par ailleurs, la Société a créé au mois de mai une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique localement, en intégrant la culture américaine. Celle-ci n'a qu'un impact limité sur les comptes consolidés annuels, mais a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer ses activités sur ce marché porteur. De ce fait la société Advicenne produit pour la première fois des comptes consolidés.

Eléments scientifiques, cliniques et réglementaires

Aux USA, Advicenne a suspendu l'étude dRTA sur ADV7103, dont la reprise est prévue en mai 2021.

Le dossier de demande d'enregistrement du produit ADV7103 a été redéposé, complété de nouvelles données à 24 mois au mois de mars 2020.

Le 10 décembre 2020, Advicenne a reçu une opinion positive du CHMP pour ADV7103 dans l'indication dRTA (Sibnayal™).

Advicenne étudie également une autre indication potentielle, le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation des cystines dans les reins et la vessie. En Europe, les études sont en cours, alors que des échanges avec la FDA sont prévus en 2021 pour un plan de développement clinique aux USA.

Autres éléments et gouvernance

La gouvernance a évolué (cf. partie 1 du Rapport sur le gouvernement d'entreprise) et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de direction générale et de présidence du Conseil d'Administration, le Dr André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général par intérim le 12 mars 2020, en remplacement du Dr Luc-André Granier. Mme Hege Hellstrom a été nommée administrateur indépendant lors de l'AGM du 26 mai 2020.

Situation au regard de la crise sanitaire COVID19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la république française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Notre société a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces évènements n'empêchent pas le Groupe de poursuivre ses activités.

Examen des comptes consolidés (établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le Groupe, constitué de la Société Advicenne SA et de sa filiale aux Etats-Unis Advicenne Inc., a réalisé un chiffre d'affaires de 2,0 MEUR, en hausse sensible du fait du développement des ventes des produits commercialisés sous licence ainsi que des ventes d'ADV7103 sous un statut post-ATU. Le Groupe compte 1,5 MEUR d'autres produits de l'activité comprenant essentiellement le crédit impôt recherche pour 1,4 MEUR, ainsi que les premières royalties relatives à Ozalin pour un montant de 73 KEUR. Les Produits des activités courantes du Groupe s'élèvent donc à 3,6 MEUR au 31 décembre 2020.

Les charges opérationnelles s'élèvent à 17,7 MEUR sur l'exercice 2020 et se composent de :

- coût des marchandises vendues pour 0,9 MEUR (0,7 MEUR au 31 décembre 2019) ;
- frais de recherche et développement pour 8,1 MEUR (8,6 MEUR au 31 décembre 2019);
- frais de commercialisation et marketing pour 3,8 MEUR (4,0 MEUR au 31 décembre 2019) ;
- frais de structure et généraux pour 4,8 MEUR (3,6 MEUR au 31 décembre 2019).

La hausse du coût des produits vendus résulte de l'augmentation du chiffre d'affaires. Les frais de recherche et développement sont restés stables et consacrés principalement à l'avancement de deux études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe. Les frais de commercialisation pour 3,8 MEUR sont restés comparables à 2019 du fait de la poursuite de la préparation des activités commerciales en Europe en vue du lancement d'ADV7103. L'augmentation des frais de structure et généraux s'explique principalement par la création de la filiale aux Etats-Unis.

Le résultat opérationnel s'établit ainsi à une perte de -14,1 MEUR, comparable à 2019.

Après prise en compte des éléments de résultat financier et notamment du coût de l'endettement financier à hauteur d'une perte de 0,6 MEUR, le résultat avant impôt s'élève à - 14,8 MEUR au 31 décembre 2020. Après un impact impôt très faible, le résultat net est donc de - 14,8 MEUR au titre de l'exercice 2020.

La structure bilantielle est quant à elle restée stable. A fin décembre 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élèvent à 16,8 MEUR, contre 16,7 MEUR l'exercice précédent. La dette financière de 13,8 MEUR, comparée à 1,6 MEUR à fin 2019, tient compte de l'emprunt levé auprès de la Banque Européenne d'Investissement et des Prêts Garantis par l'Etat pour un total de 12 MEUR.

Examen des comptes annuels (principes comptables français)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, la Société a réalisé un chiffre d'affaires sur la vente des produits Likozam et Levidcen (spécialités indiquées dans le traitement de l'épilepsie) commercialisés dans le cadre des licences de distribution, ainsi que du candidat médicament ADV7103 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative, à hauteur de 2 749 KEUR contre 1 999 KEUR pour l'exercice précédent.

Le total des produits d'exploitation, s'élève à 4 772 KEUR contre 2 221 KEUR pour l'exercice précédent, en hausse en corrélation d'une part avec le développement de la vente de nos produits ainsi que du fait de la refacturation de coûts à la filiale nouvellement créée, Advicenne Inc pour 1,6M€).

Compte tenu des charges d'exploitation suivantes :

- variation de stock et achats de marchandises : 1 019 KEUR contre 606 KEUR pour l'exercice précédent ;
- autres achats et charges externes : 13.549 KEUR contre 12.295 KEUR pour l'exercice précédent, soit une hausse de 1,2 million d'euros principalement liés aux dépenses liées au études cliniques initiées au cours de l'année (ADV7103 dRTA aux Etats-Unis et ADV7103 Cystinurie en Europe) ;
- impôts, taxes et versements assimilés : 159 KEUR contre 84 KEUR pour l'exercice précédent ;
- salaires et traitements : 3.091 KEUR contre 2.287 KEUR pour l'exercice précédent ;
- charges sociales : 1.040 KEUR contre 926 KEUR pour l'exercice précédent ;
- dotations aux amortissements et provisions : 802 KEUR contre 541 KEUR ;
- autres charges : 96 KEUR contre 98 KEUR.

Il ressort ainsi une perte d'exploitation de 14 984 KEUR; l'exercice précédent faisait ressortir une perte d'exploitation de 14 627 KEUR.

Quant au résultat courant avant impôts, tenant compte d'un résultat financier net déficitaire de 401 KEUR comparativement à un gain de 50 KEUR en 2019, il représente une perte de 15.385 KEUR contre une perte de 14.570 KEUR au titre de l'exercice précédent.

Après prise en compte :

- d'un résultat exceptionnel négatif de 3 KEUR comparé à un résultat négatif exceptionnel de 5 KEUR pour l'exercice précédent,
- du crédit d'impôt recherche de 1.360 KEUR contre 851 KEUR au titre de l'exercice précédent,

l'exercice clos le 31 décembre 2020 se traduit par une perte comptable nette de 14.027.635 EUR contre une perte nette de 13.714.499 EUR pour l'exercice précédent.

Après réintégrations et déductions fiscales, le résultat fiscal se traduit par un déficit fiscal de 15.386.052 EUR.

Situation d'endettement de la Société au regard du volume et de la complexité des affaires

L'endettement financier courant et non courant du Groupe s'élève à 13,8 MEUR au 31 décembre 2020 (1,5 MEUR au 31 décembre 2019). L'endettement financier est principalement composé du premier tirage de l'emprunt BEI et des PGE obtenus en fin d'exercice tels que rappelés dans les faits marquants. De plus amples détails sont disponibles dans la note 7.1.10 de l'annexe aux comptes consolidés du Groupe

Continuité d'exploitation

A la date d'arrêté des comptes, la Société considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

— l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
— l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
— la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
— la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux Etats-Unis.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mises en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà d'octobre 2021 notamment, par le biais :

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

Si ces mesures ne devaient pas se réaliser, la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

2 Évolution prévisible de la situation du groupe

Les principaux axes de développement pour 2021 sont les suivants :

- accélération du recrutement pour les deux études pivots relatives à ADV7103 dans :
  - l'étude ARENA-2 : essai clinique pivot de phase II/III aux États-Unis, auprès de patients atteints de dRTA ;
  - l'étude CORAL : essai clinique pivot de phase II/III en Europe, auprès de patients atteints de cystinurie ;
- préparation du lancement commercial d'ADV7103 dans 5 pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni) avec la mise en place des partenariats adaptés
- conclusion d'accords de distribution dans d'autres pays européens ;
- obtention de la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans l'ATRd et la cystinurie aux Etats-Unis ;
- exploitation par Primex d'Ozalin
- développement de nouveaux produits en vue d'étendre le portefeuille de la société ;
- déploiement industriel et logistique .

3 Événements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date d'établissement du rapport de gestion

Peter Meeus est nommé au poste de Directeur Général le 15 février 2021.

4 Activité et résultats des filiales et des sociétés contrôlées par branche d'activité

En mai 2020, la Société a créé Advicenne Inc. aux USA, filiale à 100% d'Advicenne SA qui participe à son capital à hauteur de 1 USD au 31 décembre 2020.

Au 31/12/2020, les principales données financières de la filiale Advicenne Inc. sont les suivants :

- les produits d'exploitation s'élèvent à 2 426 KEUR ;ces produits sont essentiellement relatifs à des facturations intra-groupe;
- Le résultat net s'établit à 77 KEUR.

5 Prises de participation ou de contrôle

En mai 2020, la Société a créé Advicenne Inc. aux USA, filiale à 100% d'Advicenne SA qui participe à son capital à hauteur de 1 USD au 31 décembre 2020.

Aucune cession de participation n'a été enregistrée au cours de l'exercice écoulé.

Aucune participation croisée n'a exigé de régularisation en application des articles L. 233-30 du code de commerce et R. 234-1 du Code de Commerce.

6 Succursales

Néant.

7 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires – Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant non financière – Description des principaux risques et incertitudes – Indication sur l'utilisation des instruments financiers

7.1 Analyse de l'évolution des affaires

L'année 2020 a été riche en développements positifs, et Advicenne continue son plan d'exécution afin en priorité de permettre la commercialisation de son candidat médicament phare ADV7103.

7.2 Indicateurs-clés de performance

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

La performance de la Société se mesure :

- à la réussite de ses études cliniques, avec les résultats positifs des études B21CS et B22CS concernant l'ADV7103 ;

- au plan de commercialisation de l'ADV7103 en Europe ;
- l'obtention de l'AMM et les ventes d'Ozalin ;
- l'obtention des autorisations pour initier de nouvelles études.

7.3 Description des principaux risques et incertitudes

7.3.1 Risques opérationnels

Le risque majeur, inhérent à l'activité de la Société, est lié au fait que celle-ci ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir ou de conserver l'autorisation de fabriquer ou de commercialiser ses produits.

En Europe, aux Etats-Unis, au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, la mise sur le marché d'un médicament tel que ceux développés par la Société doit être autorisée par une autorité de régulation. Un dossier d'autorisation de mise sur le marché se construit sur toute la durée de développement d'un candidat médicament.

Bien que la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques, l'autorisation de mise sur le marché d'un des produits qu'elle développe pourrait être refusée ou retardée en fonction notamment des demandes des autorités réglementaires compétentes, des résultats d'essais cliniques ou encore de la règlementation applicable au développement et à la fabrication de produits-médicaments. A défaut d'obtention d'une telle autorisation, la Société, ses partenaires et/ou ses sous-traitants ne peuvent fabriquer ou commercialiser les produits de la Société.

La Société doit également faire face aux autres risques importants suivants :

- Le développement clinique des produits de la Société étant un processus long et couteux, cette dernière ne peut garantir son issue et, en particulier, l'atteinte des objectifs cliniques « *endpoints* » de nouvelles études.
- La Société, ayant sous-traité en partie ses activités et externalisé en grande partie sa production, dépend de ses sous-traitants et ses partenaires pour la conduite des essais cliniques, la fabrication de ses lots cliniques et la fabrication de ses produits commercialisés. Le choix des sous-traitants et partenaires repose non seulement sur leurs compétences techniques, mais aussi leur capacité àassurer la livraison des produits ou services commandés, ainsi que leur situation financière.
- La Société ne peut garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments, ceux-ci étant fixés par les autorités compétentes pays par pays. La Société pourrait ainsi ne pas obtenir un prix à hauteur de ses aspirations pour un ou plusieurs de ses produits, et ceci dans un ou plusieurs marchés ciblés.
- Une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 aurait un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène, bien que cet impact soit difficile à évaluer en raison des grandes incertitudes entourant cette crise sanitaire et ses conséquences.

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

L'ensemble des risques auxquels la Société peut être confrontée figure dans le Document Universel d'Enregistrement en date du 19 décembre 2020, disponible sur le site web de la Société www.advicenne.com.

7.3.2 Risques de liquidité

La Société a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mises en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà d'octobre 2021 notamment, par le biais :

- d'un appel au marché, ce qui 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 ces mesures ne devaient pas se réaliser la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

Par ailleurs, au-delà des besoins évoqués ci-dessus, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que cette dernière 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 celle-ci n'a pas connaissance à la date du présent rapport. Dans ces hypothèses, la Société pourrait être amenée à lever des fonds supplémentaires, par le biais en particulier :

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires 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 à les annuler totalement ; ou
- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes.

7.4 Indication sur l'utilisation des instruments financiers

La Société est, par nature, peu exposée aux risques financiers et ne met donc pas en place d'instruments financiers de couverture.

Les emprunts contractés par la Société sont à taux fixe (hors composante d'intérêts sous forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires pour l'emprunt souscrit auprès de la BEI) et ne présentent pas de risque sur la variation de taux d'intérêts.

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2020, mais n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture à moyen terme afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard 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, en particulier pour son développement 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 à l'avenir des dispositions efficaces en matière de couverture de fluctuation des taux de change, ses résultats pourraient en être altérés.

8 Procédure de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

La Société dispose des procédures de contrôle interne suivantes dans les domaines scientifique, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques :

- dans le domaine administratif et financier, la Société a recours à un cabinet d'expertise comptable, qui dispose d'une expérience reconnue dans le secteur des sociétés de croissance, notamment dans le domaine des biotechnologies. Ce cabinet assure principalement les tâches suivantes : production des états financiers et présentation sous forme de plaquette annuelle, établissement des paies mensuelles et établissement des déclarations fiscales et sociales.
  En interne, une assistante administrative et comptable prépare les productions du cabinet comptable. La direction financière contrôle et supervise la production.
  Des états de *reporting* mensuels, trimestriels et annuels sont produits pour la direction générale, qui les présente régulièrement au conseil d'administration.
  La Société établit également un suivi hebdomadaire de sa trésorerie et un suivi régulier de ses moyens de financement.
  L'établissement des comptes conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne est réalisé par le cabinet comptable, qui dispose d'experts spécialisés dans ce domaine ;

- enfin, la Société dispose d'un département « Industrialisation – Contrôle Qualité », en charge notamment du contrôle qualité de tous les produits fabriqués par des sous-traitants.

Depuis 2017, la Société a mis en place un dispositif régulier de revue des risques revus avec le comité d'audit. Sur ces bases, la direction décide d'actions de prévention et de suivi, afin de répondre aux exigences réglementaires depuis l'admission de ses actions aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

9 Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital

Néant.

10 Aliénations d'actions (participations réciproques)

Néant

11 Attributions d'actions gratuites

La Société n'a pas procédé à l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du code de commerce.

12 Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions

La Société n'a pas procédé à l'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du code de commerce.

13 Actionnariat

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du code de commerce et compte tenu des informations reçues en application des articles L. 233-7 et L. 233-12 dudit code, figure ci-après l'identité des actionnaires détenant, à la date du 31 décembre 2020, directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote aux assemblées générales de la Société :

Nom de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu	Pourcentage des droits de vote
Bpifrance Investissement	26,10%	28,45%
IXO Private Equity	12,40%	15,38%
Cemag Invest	8,68%	11,35%
Marie-Odile Humblet	6,76%	8,85%
Irdi Soridec Gestion	5,05%	6,04%

14 Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital

	Nombre d'actions	Valeur nominale (euros)	Capital social (euros) – post opération
Actions composant le capital social au début de l'exercice	8 413 644	0,20	1 682 728,80
Actions émises au cours de l'exercice :			
Exercice de 1 000 bons – Conseil d'administration du 16 juin 2020	5 000	0,20	1 683 723,80
Exercice de 29 400 bons – Conseil d'administration du 3 décembre 2020	147 000	0.20	1 713 128,80
Actions composant le capital social au 31 décembre 2020	8 565 644	0,20	1 723 828,80

15 Détenteurs du capital ou des droits de vote

	Situation à la date du 31 déc 2020 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2020 sur une base non diluée					
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote (3)	Nombre de votes	% des droits de vote (3)	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE et BSA en circulation (1)	Nombre d'actions total post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% du capital post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% des droits de vote post-exercice des BSPCE et BSA en circulation
Nathalie Lemarié	13 419	0,16%	13 419	0,10%	35 000	-	35 000	48 419	0,52%	0,52%
David H. Solomon*	-	0,00%	-	0,00%	90 000	-	90 000	90 000	0,97%	0,97%
Total dirigeants mandataires sociaux	***13 419***	***0,16%***	***13 419***	***0,10%***	***125 000***	***-***	***125 000***	***138 419***	***1,50%***	***1,50%***
Catherine Guittet	101 778	1,18%	137 303	1,04%	59 500		59 500		0,00%	0,00%
Caroline Roussel-Maupetit	74 640	0,87%	149 280	1,13%	90 000	-	90 000	164 640	1,78%	1,78%
Paul Michalet	-	0,00%	-	0,00%	40 000	-	40 000	40 000	0,43%	0,43%
Salariés, consultants et membres de comités	**184 718**	**2,14%**	**295 683**	**2,24%**	**329 250**	**-**	**329 250**	**513 968**	**5,56%**	**5,56%**
Bpifrance Investissement* (5)	2 249 568	26,10%	3 749 136	28,45%	-	-	-	2 249 568	24,34%	24,34%
Cemag Invest*	748 064	8,68%	1 496 128	11,35%	-	-	-	748 064	8,09%	8,09%
Irdi Soridec Gestion* (4)	435 511	5,05%	796 183	6,04%	-	-	-	435 511	4,71%	4,71%
Charlotte Sibley *	1 120	0,01%	1 120	0,01%	15 000	-	15 000	16 120	0,17%	0,17%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	***3 434 263***	***39,84%***	***6 042 567***	***45,85%***	***15 000***	***-***	***15 000***	***3 449 263***	***37,32%***	***37,32%***
IXO Private Equity	1 068 382	12,40%	2 026 764	15,38%	-	-	-	1 068 382	11,56%	11,56%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,76%	1 165 988	8,85%	-	-	-	582 994	6,31%	6,31%
Mr. Lefoulon	362 332	4,20%	715 164	5,43%	-	-	-	362 332	3,92%	3,92%
Françoise Brunner-Ferber	332 956	3,86%	639 658	4,85%	-	-	-	332 956	3,60%	3,60%
Luc-André Granier	-	0,00%	-	0,00%	155 000	-	155 000	155 000	1,68%	1,68%
Ludovic Robin	12 769	0,15%	25 538	0,19%	-	-	-	12 769	0,14%	0,14%
Autre flottant	2 613 310	30,32%	2 240 477	17,00%	-	-	-	2 613 310	28,27%	28,27%
Total flottant	***4 972 743***	***57,69%***	***6 813 589***	***51,70%***	***155 000***	***-***	***155 000***	***5 127 743***	***55,47%***	***55,47%***
Autodetention (6)	***14 001***	***0,16%***	***14 001***	***0,11%***	***-***	***-***	***-***	***14 001***	***0,15%***	***0,15%***
TOTAL	**8 619 144**	**100,00%**	**13 179 259**	**100,00%**	**624 250**	**-**	**624 250**	**9 243 394**	**100,00%**	**100,00%**

* Administrateur de la Société au 31/12/2020.

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'assemblée générale mixte en date du 24 octobre 2017.

(2) Les chiffres figurant dans ces colonnes sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant chacun des BSA et des BSPCE exercé.

(3) A compter du 2ème anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double.

(4) Au travers des fonds dont elle est la société de gestion.

(5) Au travers du FCPI Innobio dont elle est la société de gestion.

16 Programme de rachat d'actions

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, 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.

Le programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale des actionnaires du 19 juin 2018 et renouvelé par l'assemblée du 24 mai 2019 a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu en décembre 2017 – et entré en vigueur le 5 janvier 2018, avec la Société de Bourse Gilbert Dupont, auquel a été affectée la somme de 300.000 euros portée à 400.000 euros le 26 avril 2018.

Le bilan des opérations de rachat d'actions entre le 1er janvier et 31 décembre 2020 est le suivant :

	2020
Nombre de titres achetés	249 532
Prix moyen	7,93
Volume échangé à l'achat	1 977 904
Nombre de titres vendus	257 691
Prix moyen	7,97
Volume échangé à la vente	2 053 823

Au 31 décembre 2020, la Société détenait 14 001 actions et le solde en espèces du compte de liquidité s'élevait à 171 406,61 EUR.

17 Opérations sur titres réalisées par les dirigeants

Au cours de l'exercice 2020, les déclarations d'opérations de cession ou d'acquisition de titres de la Société réalisées par les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sont les suivantes :

Date	Dirigeant	Opération	Nombre de titres	Prix unitaire (euros)	Montant Total (euros)
18/12/2020	Caroline Roussel-Maupetit	Cession	105 185	8,3727	880 682
18/12/2020	Luc-André Granier	Cession	100 185	8,4754	849 108
TOTAL					

Les dirigeants ont également exercé des BSPCE sur l'exercice 2020 dont le détail figure au tableau n°5 la section « **Informations relatives aux mandataires sociaux : Rémunérations et avantages de toutes natures** » du rapport sur le gouvernement d'entreprise.

18 Proposition d'affectation du résultat, du report à nouveau- Dividendes

Nous vous proposons de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexes) tels qu'ils vous sont présentés et qui font apparaître une perte de 14 027 635 EUR qu'il est proposé d'affecter en totalité au compte « Report à nouveau ».

Il est rappelé, conformément aux dispositions légales, qu'aucun dividende n'a été mis en distribution au titre des trois exercices précédents.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 3 558 556 EUR.

19 Charges fiscalement non déductibles et charges réintégrées suite à un redressement fiscal

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, nous vous informons que les comptes de l'exercice écoulé intègrent 5 406 EUR de dépenses non déductibles du résultat fiscal.

20 Avis du comité économique et social sur les modifications de l'organisation économique ou juridique

Il est rappelé que la Société n'a pas de comité social et économique ayant moins de 50 salariés.

21 Participation des salariés au capital de la société

La proportion du capital que représentent les actions détenues par les salariés de la Société, y compris les dirigeants sociaux, faisant l'objet d'une gestion collective (PEE ou FPCE), calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce, était de zéro.

Par ailleurs, dans le cadre de sa politique d'intéressement au capital social, la Société a continué de procéder, au cours de l'exercice écoulé, à l'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise.

22 Pratiques anticoncurrentielles

Néant.

23 Tableau des résultats financiers de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices

Au présent rapport, est joint, en annexe 1 conformément aux dispositions de l'article R. 225-102 du code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de notre Société au cours de chacun des cinq derniers exercices clos.

24 Délais de paiement clients et fournisseurs

En application de l'article L. 441-6-1 du Code de commerce, vous trouverez en annexe 2 les informations sur les délais de paiement des fournisseurs et clients.

25 Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3 bis du code monétaire et financier

Nous vous informons que la Société n'a pas consenti de prêts à moins de deux ans, à titre accessoire à son activité principale, à des microentreprises, des PME ou à des entreprises de taille intermédiaire avec lesquelles elle entretient des liens économiques le justifiant.

26 Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et présentation des mesures prises pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas carbone (article L. 225-100-1 4 du code de commerce)

Du fait de son activité, la Société estime de ne pas encourir de risques financiers significatifs liés aux effets du changement climatique. Les matières premières composants des produits ne sont pas soumis aux aléas climatiques. Et les sites de fabrication de nos sous-traitants sont en Europe dans des zones peu sensible au changement du climat.

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

27 Déclaration de performance extra-financière

La Société n'est pas soumise à l'obligation d'établir une déclaration de performance extra-financière dans la mesure où elle ne dépasse pas les seuils requis à cet effet.

II - RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La présente section est présentée en application des dispositions de l'article L. 225-37 alinéa 6 du code de commerce.

Pour organiser sa gouvernance, le conseil d'administration de la Société a décidé de se référer au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers (le « **Code MiddleNext** »). Ce code de gouvernement d'entreprise est disponible sur le site internet de MiddleNext : www.middlenext.com.

Conformément au principe « appliquer ou expliquer » (ou « *comply or explain* »), le présent rapport précise les dispositions dudit code de gouvernement d'entreprise qui ont été écartées par la Société et les raisons pour lesquelles elles ont été écartées.

1. Composition et fonctionnement des organes de direction - modalités d'exercice de la direction générale – Application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil

La Société est une société anonyme à conseil d'administration dont le fonctionnement est décrit dans les statuts, disponibles sur le site de la Société : www.advicenne.com. Depuis le 23 décembre 2019, les fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général sont dissociées.

Au cours de l'exercice 2020 et jusqu'à la date du présent rapport, la gouvernance de la Société a évolué de la manière suivante :

- lors de sa séance du 12 mars 2020, le conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur André Ulmann directeur général de la Société, mettant fin à ses fonctions de censeur, en remplacement de Monsieur Luc-André Granier et pour une période intérimaire dans l'attente de nommer un nouveau directeur général ;

- l'assemblée générale mixte de la Société du 20 mai 2020 a décidé de nommer Madame Hege Hellstrom et Monsieur André Ulmann en qualité d'administrateurs de la Société,

- les mandats d'administrateur de Monsieur Luc-André Granier et de Madame Françoise Brunner-Ferber, arrivés à échéance lors de l'assemblée générale du 20 mai 2020, n'ont pas été renouvelés,

- lors de sa séance du 4 janvier 2021, le conseil d'administration a décidé de nommer avec effet au 15 février 2021 Monsieur Peter Meeus directeur général de la Société, en remplacement du Dr André Ulmann, étant précisé que ce dernier a conservé son mandat d'administrateur.

1.1. Direction générale de la Société

Au cours de l'exercice 2020, la direction de la Société était composée des personnes suivantes :

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
Luc-André Granier	Directeur général(1) Administrateur(2)	Directeur général(1)	Date de 1ère nomination : *En qualité de directeur général :*

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
		Direction scientifique et médical[3]	conseil d'administration du 29 avril 2011. *En qualité d'administrateur :* assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement : *En qualité de directeur général :* conseil d'administration du 29 septembre 2017. *En qualité d'administrateur* : assemblée générale du 23 juin 2017. Date d'échéance du mandat : *En qualité de directeur général :* 12 mars 2020. *En qualité d'administrateur :* 26 mai 2020.
André Ulmann	Directeur général[4] Administrateur[5]	Directeur général[4] Directeur médical monde	Date de 1ère nomination : *En qualité de directeur général :* conseil d'administration du 12 mars 2020. *En qualité d'administrateur :* assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : *En qualité de directeur général :* 15 février 2021. *En qualité d'administrateur :* à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Nathalie Lemarié	Directeur général délégué non administrateur	Directeur des affaires réglementaires et pharmacien responsable[6]	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 durée du mandat du directeur général.
Caroline Roussel-Maupetit	Directeur général délégué non administrateur[1]	Directeur des opérations	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 : 12 mars 2020.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
Ludovic Robin	Directeur général délégué non administrateur(1)	Directeur de la stratégie d'entreprise et du développement international(7)	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 : 12 mars 2020.
Paul Michalet	Directeur général délégué non administrateur(1)	Directeur en charge de la stratégie financière	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 20 septembre 2018. Date d'échéance du mandat : 12 mars 2020.

(1) mandat exercé jusqu'au 12 mars 2020.
(2) mandat exercé jusqu'au 26 mai 2020.
(3) fonctions exercées jusqu'au 6 août 2020.
(4) mandat exercé du 12 mars 2020 au 15 février 2021, date d'entrée en fonction de Monsieur Peter Meeus, en qualité de directeur général de la Société, pour une durée illimitée.
(5) étant précisé que du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, Monsieur André Ulmann était censeur.
(6) 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.
(7) fonctions exercées jusqu'au 11 mai 2020.

Pouvoirs du directeur général

Les pouvoirs du directeur général sont décrits à l'article 14 des statuts de la Société. Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

1.1 Membres du conseil d'administration

Au cours de l'exercice 2020, le conseil d'administration de la Société était composée des personnes suivantes :

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
David H. Solomon*	Président du conseil d'administration	Néant	Date de 1ère nomination : *En qualité d'administrateur* : assemblée générale du 20 décembre 2019. *En qualité de président du conseil d'administration* : conseil d'administration du 23 décembre 2019. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
			comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.
André Ulmann	Directeur général[1] Administrateur[2]	Directeur général[1] Directeur médical Monde	Date de 1ère nomination : *En qualité de directeur général :* conseil d'administration du 12 mars 2020 *En qualité d'administrateur :* assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : *En qualité de directeur général :* 15 février 2021 *En qualité d'administrateur :* à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement : assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Thibault Roulon	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement : assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
Charlotte Sibley*	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 20 septembre 2018 Ratifiée par l'assemblée générale du 24 mai 2019. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 9 mars 2017. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : conseil d'administration du 9 mars 2017. Ratifiée par l'assemblée générale du 24 octobre 2017. Date du dernier renouvellement: assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Helge Hellstrom*	Administrateur	Néant	Date de 1ère nomination : assemblée générale du 26 mai 2020. Date d'échéance du mandat : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Luc-André Granier	Directeur général(3) Administrateur(4)	Directeur général(3) Direction scientifique et médical(5)	Date de 1ère nomination : *En qualité de directeur général :* conseil d'administration du 29 avril 2011 *En qualité d'administrateur :* assemblée générale du 29 avril 2011. Date du dernier renouvellement :

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Date de début et fin de mandat
			En qualité de directeur général : conseil d'administration du 29 septembre 2017. *En qualité d'administrateur* : assemblée générale du 23 juin 2017 Date d'échéance du mandat : *En qualité de directeur général :* 12 mars 2020. *En qualité d'administrateur :* 26 mai 2020.
Françoise Brunner-Ferber	Administrateur(4)	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 : 26 mai 2020.

** membre indépendant au sens du Code MiddleNext. Il est précisé que le conseil d'administration a estimé, lors de sa séance du 28 avril 2021, que Monsieur David H. Solomon pouvait être qualifié d'indépendant bien qu'il ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code MiddleNext du fait de sa qualité de président du conseil d'administration, dans la mesure où les fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général de la Société sont dissociées.*

(1) mandat exercé du 12 mars 2020 au 15 février 2021, date d'entrée en fonction de Monsieur Peter Meeus, en qualité de directeur général de la Société, pour une durée illimitée.
(2) étant précisé que du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, Monsieur André Ulmann était censeur.
(3) mandat exercé jusqu'au 12 mars 2020.
(4) mandat exercé jusqu'au 26 mai 2020.
(5) fonctions exercées jusqu'au 6 août 2020.

1.3. Autres mandats sociaux

A la connaissance de la Société, les autres mandats exercés par ses mandataires sociaux, y compris ceux ayant quitté leurs fonctions au cours de l'exercice 2020, sont les suivants :

Nom	Nature du mandat	Société
Direction générale		
Luc-André Granier(1)	Administrateur	Theranexus*

Nom	Nature du mandat	Société
André Ulmann[2]	Président Président Administrateur Administrateur Administrateur Président	Cemag SAS Cemag Care HRA Pharma Physip IMP Fondation FAAU
Nathalie Lemarié	Néant	Néant
Caroline Roussel-Maupetit[3]	Néant	Néant
Ludovic Robin[3]	Membre du comité stratégique	Logipren
Paul Michalet[3]	Président	MFH SAS
Conseil d'administration		
David H. Solomon	Président Directeur général et Administrateur	Solomon LTD Pharnext
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	A titre personnel : Néant En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement : Administrateur Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Administrateur	 Gamamabs Pharma Ademtech Corewave Limflow NH TherAguix
Thibaut Roulon	A titre personnel : Administrateur En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement : Censeur Membre du conseil de surveillance Administrateur Membre du comité stratégique	NH Theraguix Gensight Biologics** Step pharma SAS Algotherapeutics Imcheck Pharma SAS
Charlotte Sibley	Chairman of the Board Président Member of advisory board Member of advisory board	Fort Hill Co, ltd Sibley Associates, LCC Valued solutions Galileo Analytics

Nom	Nature du mandat	Société
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	A titre personnel : Président Président Censeur En qualité de représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, IRDI, IRDInov et SOCRI : Administrateur Censeur Censeur Observateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	 IRDInov SAS SOCRI SAS Enobraq SAS Ademtech SA Gamamabs SA Fineheart SA LNC Therapeutics SA APSI 3D SAS Micropep Technologies SAS FFLY4U SAS TreeFrog Therapeutics SAS Backbone SAS Swallis Medical SAS
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	A titre personnel : Président Président Président Administrateur Administrateur Administrateur En qualité de représentant permanent de Cemag Invest : Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur En qualité de représentant permanent de Novinvest Partners : Administrateur	 Promontoires Saul Fondation for Progress Cemag Invest SAS Fondation FAAU Groupe Altavia Altavia France Aryballe Technologies SA Feeligreen SA Diabeloop SA Wandercraft SAS Faber Novel SAS Cosmo Tech SAS OSO-AI SAS
Hege Hellstrom	A titre personnel : Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	 Belnor BVBA Oasmia Pharmaceuticals AB Camurus Jane Goddall Institute Belgium
Françoise Brunner-Ferbrer	Néant	Néant

** Société dont les actions sont admises sur le marché d'Euronext Growth à Paris.*
*** Société dont les actions sont admises sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.*
(1) Directeur général jusqu'au 12 mars 2020 et administrateur jusqu'au 26 mai 2020.
(2) Directeur général du 12 mars 2020 au 15 février 2021, censeur jusqu'au 12 mars 2020 et administrateur depuis le 26 mai 2020.
(3) Directeur général délégué jusqu'au 12 mars 2020.
(4) Administrateur jusqu'au 26 mai 2020.

1.4. Application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil

A la date du présent rapport, le conseil d'administration de la Société se compose de huit administrateurs, trois femmes et cinq hommes. A la date du présent rapport, le principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil d'administration de la Société est donc respecté.

1.5 Missions du conseil d'administration

Le conseil est soumis aux dispositions du Code de Commerce, des articles 11 à 13 des statuts de la Société et au règlement intérieur. Ses principales missions sont :

- Déterminer les orientations de l'activité de la société et veiller à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par délibérations les affaires qui la concernent ;

- Nommer le président du conseil, le directeur général et les directeurs généraux délégués et fixer leur rémunération ;

- Autoriser les conventions et engagements visés aux articles L. 225-38 et suivants du code de commerce.

Il veille à la qualité de l'information fournie aux actionnaires ainsi qu'aux marchés.

1.6. Indépendance de membres du conseil d'administration

Le règlement intérieur adopté par le conseil d'administration lors de sa réunion du 29 septembre 2017 précise, notamment, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Par ailleurs, le conseil d'administration lors de sa séance du 28 avril 2021 a estimé que trois de ses membres sont indépendants au regard du Code MiddleNext, à savoir Madame Hege Hellstrom, Madame Charlotte Sibley, Monsieur David Horn Solomon, étant précisé que ce dernier est qualifié d'indépendant par le conseil bien qu'il ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code MiddleNext du fait de sa qualité de président du conseil d'administration, dans la mesure où les fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général de la Société sont dissociées.

La Société envisage de continuer à augmenter la proportion d'administrateurs indépendants au sein du conseil d'administration.

1.7. Durée des mandats

La durée des mandats est fixée à 3 années.

1.8. Règles de déontologie

Chaque administrateur est sensibilisé aux responsabilités qui lui incombent au moment de sa nomination et est encouragé à observer les règles de déontologie relatives à son mandat : la recherche de l'exemplarité, se conformer aux règles légales de cumul des mandats, informer le conseil d'administration en cas de conflit d'intérêt survenant après l'obtention de son mandat, faire preuve d'assiduité aux réunions du conseil d'administration et d'assemblée générale, s'assurer qu'il possède toutes les informations nécessaires sur l'ordre du jour des réunions avant de prendre toute décision et respecter le secret professionnel.

Le règlement intérieur du conseil d'administration prévoit des dispositions en cas de survenance de situations à risque de conflits d'intérêts, notamment en termes d'information du conseil d'administration et de l'AMF, d'abstention de vote ou de participation aux délibérations.

1.9. Règles d'indépendance

Avant chaque nomination d'un nouveau membre, le conseil examine la situation du candidat par rapport aux critères d'indépendance ainsi que ses domaines de compétence, de façon à en apprécier l'adéquation par rapport aux missions du conseil, ainsi que leur complémentarité avec les compétences des autres membres du conseil. Une bibliographie de chacun des membres du conseil d'administration est disponible sur le site Internet de la Société www.advicenne.com.

2. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil

2.1. Règlement intérieur

Le conseil d'administration dispose d'un règlement intérieur fixant notamment ses règles de fonctionnement ainsi que celles de ses comités. Le règlement intérieur du conseil d'administration est disponible sur le site www.advicenne.com.

2.2. Information des membres du conseil

Pour participer efficacement aux travaux et aux délibérations du conseil d'administration, la Société communique aux administrateurs dans un délai raisonnable tous les documents utiles. Les demandes à cet effet sont formulées auprès du président ou, le cas échéant auprès de tout dirigeant de la Société (directeur général ou directeur général délégué).

Chaque administrateur est autorisé à rencontrer les principaux dirigeants de l'entreprise, à condition d'en informer préalablement le président du conseil d'administration et le directeur général.

Le conseil est régulièrement informé par le directeur général de la situation financière, de la trésorerie, des engagements financiers et des évènements significatifs de la Société.

2.3. Evaluation de travaux du conseil

Le président du conseil d'administration invitera les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du conseil d'administration et sur la préparation des travaux au cours de l'exercice 2021.

Le conseil d'administration procédera ensuite au début de chaque année à l'auto-évaluation de ses méthodes de travail et de son fonctionnement sur l'exercice écoulé, sur invitation du président. Les résultats de débat se traduiront par un plan d'actions.

A l'issue de cette évaluation, et après examen de la synthèse présentée par le président du conseil d'administration, le conseil prendra acte des remarques et des points d'amélioration à apporter, le cas échéant.

2.4. Réunions du conseil d'administration au cours de l'exercice

Le nombre de réunions du conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le conseil d'administration se réunit d'autant plus fréquemment que l'actualité de la Société le justifie et, au minimum, quatre fois par an.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 13 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 90 %.

Postérieurement à la clôture de l'exercice et à ce jour, le conseil d'administration s'est réuni 4 fois.

2.5. Comités spécialisés

La Société a institué deux comités spécialisés au sein du conseil d'administration de la Société : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations

2.5.1 Comité d'audit

La Société a mis en place, par décision du 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 le 29 septembre 2017. Le conseil d'administration du même jour a revu la composition du comité d'audit.

Les principaux termes du règlement intérieur du comité d'audit sont décrits ci-dessous.

2.5.1.1 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.

Les membres du comité d'audit sont :

- Catherine Dunand, président,

- Thibaut Roulon, et
- Jean-Michel Petit.

2.5.1.2 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.

2.5.1.3 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.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le comité s'est réuni 3 fois avec un taux de participation de 100%.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le comité désigne son président parmi ses membres et son secrétaire. En l'absence du président, le comité désigne un président de séance. En cas de partage des voix, c'est le doyen des candidats qui est désigné président de séance.

Le comité délibère en présence d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le comité peut entendre tout administrateur de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité en informe au préalable

le conseil d'administration. En particulier, le comité a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière.

Le comité procède à l'audition des commissaires aux comptes. Il peut les entendre en dehors de tout représentant de la Société.

S'ils le jugent nécessaire pour l'accomplissement de leur mission, les membres du comité peuvent demander que leur soit communiqué tout document comptable, juridique ou financier.

Les membres du comité peuvent valablement délibérer par vidéoconférence, par conférence téléphonique ou par écrit, y compris par télécopie, dès lors que tous ses membres acceptent cette procédure.

Les propositions du comité sont présentées au conseil d'administration.

2.5.1.4 Rapports

Le président du comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Si, au cours de ses travaux, le comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le président en alerte sans délai le président du conseil d'administration.

2.5.2 Comité des nominations et des rémunérations

La Société a mis en place, par décision du conseil d'administration en date du 10 juin 2011, un comité 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 le 29 septembre 2017. Le conseil d'administration du même jour a revu la composition du comité des nominations et des rémunérations.

Les principaux termes du règlement intérieur du comité des nominations et des rémunérations sont décrits ci-dessous.

2.5.2.1 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.

Les membres du comité des nominations et des rémunérations sont :

- Philippe Boucheron, président,
- Catherine Dunand, et

- Charlotte Sibley.

2.5.2.2 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'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;

  - d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites 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 gratuites, 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 de la rémunération allouée aux administrateurs pour leur activité au sein du conseil d'administration 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.

2.5.2.3 Modalités de fonctionnement

Le comité des nominations et des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité des nominations et des rémunérations sept jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi chaque fois qu'il le juge nécessaire sur convocation de son président, de deux de ses membres ou du président conseil d'administration.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, le comité s'est réuni 5 fois avec un taux de participation de 100%.

La convocation aux réunions peut être faite par tous moyens, y compris verbalement.

Le président établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le comité désigne son président parmi ses membres et son secrétaire. En l'absence du président, le comité désigne un président de séance. En cas de partage des voix, c'est le doyen des candidats qui est désigné président de séance.

Le comité délibère en présence d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité des nominations et des rémunérations, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

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.

2.5.2.4 Rapports

Le président du comité des nominations et des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activité du comité au conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du comité au cours de l'exercice écoulé.

Le comité des nominations et des rémunérations examine notamment le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

Gouvernement d'entreprise

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 22-10-10 du Code de commerce, la Société a désigné le Code MiddleNext comme code de référence auquel elle entend se référer.

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

Compte-tenu de ce qui précède, le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code MiddleNext à la date du présent rapport.

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(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(4)	
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(5)		
R16 Indemnités de départ	X		
R17 Régimes de retraite supplémentaires	X		

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions		X(6)	
R19 Revue des points de vigilance	X		

(1) A la date du présent rapport, le conseil d'administration estime qu'il dispose en les personnes de David H. Solomon, de Charlotte Sibley et de Hege Hellstrom de trois membres indépendants au sens des dispositions du Code MiddleNext. Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code MiddleNext du fait de sa qualité de président du conseil d'administration, le conseil d'administration a estimé lors de sa séance du 28 avril 2021 que son indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

(2) En fonction des compétences spécifiques du ou des administrateurs indépendants que la Société pourrait nommer au sein du conseil d'administration, la présidence de certains comités pourrait être confiée à l'un d'entre eux. La Société estime qu'à la date du présent rapport, chacune des personnes nommées à la présidence des comités spécialisés de la Société est la plus à même d'exercer cette fonction au regard notamment de ses compétences en matières comptable et financière, et plus particulièrement de gestion de la trésorerie et des dépenses en immobilisations et de fonctionnement ou d'analyse des plans d'affaires.

(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 2020. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'assemblée générale arrêtant les comptes de l'exercice 2022 ; l'assemblée générale extraordinaire pourrait alors décider de renouveler certains mandats pour une durée de mandat exceptionnellement plus courtes afin de mettre en un œuvre un échelonnement.

(4) La Société entend mettre en place une évaluation des travaux du conseil d'administration début 2021.

(5) Compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience[1] et de l'expertise spécifique de Nathalie Lemarié, le conseil d'administration a autorisé le cumul du contrat de travail de cette dernière avec son mandat social.

(6) L'exercice des BSA et/ou BSPCE attribués à certains dirigeants mandataires sociaux de la Société n'est pas soumis à des conditions de performance. Les BSPCE attribués sont assortis d'une condition de présence afin de s'assurer d'une stabilité du management dans le temps.

[1] 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 lequel ils n'auraient peut-être pas acceptés par ailleurs un mandat social.

3. Informations relatives aux mandataires sociaux : Rémunérations et avantages de toutes natures

3.1 Eléments de rémunération des mandataires sociaux de la Société

En application de l'article L. 22-10-9 du code de commerce, le conseil d'administration présente à l'assemblée générale du 14 juin 2021 appelée à statuer notamment sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 les informations suivantes relatives à la rémunération de la direction et du conseil d'administration.

3.1.1 Rémunération totale et avantages de toute nature, éléments fixes, variables et exceptionnels, y compris sous forme de titres de capital, de titres de créance ou de titres donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance de la société ou des sociétés mentionnées aux articles L. 228-13 et L. 228-93, versés à raison du mandat au cours de l'exercice écoulé, ou attribués à raison du mandat au titre du même exercice

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

Tableau Numéro 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social

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

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

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
Luc-André Granier – Directeur général(1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice(2)	187.390 €	277.297 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A

Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**187.390 €**	**277.297 €**

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

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
André Ulmann – Directeur général[1]		
Rémunérations dues au titre de l'exercice[2]	N/A	19.226 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**N/A**	**19.226 €**

(1) *Monsieur André Ulmann a été directeur général de la Société du 12 mars 2020 au 15 février 2021, date d'entrée en fonction de Monsieur Peter Meeus, en qualité de directeur général de la Société, pour une durée illimitée. Il a par ailleurs été nommé administrateur de la Société par l'assemblée générale du 26 mai 2020, étant précisé que jusqu'au 12 mars 2020, il était censeur.*

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	97.198 €	114.678 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**97.198 €**	**114.678 €**

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué[1]		
Rémunérations dues au titre de l'exercice[2]	117.190 €	138.113 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**117.190 €**	**138.113 €**

(1) le mandat de directeur général délégué de Madame Caroline Roussel-Maupetit n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
Monsieur Ludovic Robin– directeur général délégué[1]		
Rémunérations dues au titre de l'exercice[2]	160.333 €	79.975 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**160.333 €**	**79.975 €**

(1) le mandat de directeur général délégué de Monsieur Ludovic Robin n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

	Exercice 2019	Exercice 2020
Monsieur Paul Michalet – directeur général délégué[1]		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	154.185 €	155.762 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Total	**154.185 €**	**155.762 €**

(1) le mandat de directeur général délégué de Monsieur Paul Michalet n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

<u>Tableau Numéro 2</u> : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux dirigeants mandataires sociaux au titre des exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus(1)	Montants versés(2)	Montants dus(1)	Montants versés(2)
David H. Solomon – Président du conseil d'administration(3)				
Rémunération fixe(4)	1.667 €	N/A	60.000 €	60.000 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle(5)	N/A	N/A	80.000 €	80.000 €
Rémunération d'activité au conseil	1.000 €	N/A	16.000 €	16.000 €
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**2.667 €**	**N/A**	**156.000 €**	**156.000 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

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

(4) Rémunération due au titre de ses fonctions de président du conseil d'administration.

(5) Rémunération exceptionnelle due en raison de missions exceptionnelles d'accompagnement du directeur général dans le cadre, d'une part, entre le 1er avril 2020 et le 31 août 2020, de la réorganisation de la Société et, d'autre part, entre le 1er octobre 2020 au 31 décembre 2020, la réorganisation de la Société, des relations avec les investisseurs et des stratégiques de business développement (partenariats, processus de fusions-acquisitions…).

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Luc-André Granier – Directeur général[3]				
Rémunération fixe[4]	182.586 €	182.586 €	26.497 €	26.497 €
Rémunération variable annuelle[5]	0 €	52.470 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	248.000 €	248.000 €
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature[6]	4.804 €	4.804 €	2.800 €	2.800 €
Total	**187.390 €**	**239.860 €**	**277.297 €**	**277.297 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement,

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

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

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

(5) Au titre de son contrat de travail, Monsieur Luc-André Granier bénéficiait d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 66.000 € pour les exercices 2019 et 2020 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

(6) Monsieur Luc-André Granier bénéficiait d'une assurance perte d'emploi (GSC).

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
André Ulmann – Directeur général[3]				
Rémunération fixe	N/A	N/A	19.226 €	19.226 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	0 €	0 €
Total	N/A	N/A	**19.226 €**	**19.226 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement,

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

(3) Monsieur André Ulmann a été directeur général de la Société du 12 mars 2020 au 15 février 2021, date d'entrée en fonction de Monsieur Peter Meeus, en qualité de directeur général de la Société, pour une durée illimitée. Il a par ailleurs été nommé administrateur de la Société par l'assemblée générale du 26 mai 2020, étant précisé que jusqu'au 12 mars 2020, il était censeur.

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué				
Rémunération fixe[3]	97.198 €	97.198 €	99.678 €	99.678 €
Rémunération variable annuelle[4]	0 €	14.000 €	0 €	15.000 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**97.198 €**	**111.198 €**	**99.678 €**	**114.678 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

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

(4) Au titre de son contrat de travail, Madame Nathalie Lemarié bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 16.200 € pour l'exercice 2019 et pour l'exercice 2020, versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus(1)	Montants versés(2)	Montants dus(1)	Montants versés(2)
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué(3)				
Rémunération fixe(3)	117.190 €	117.190 €	108.113 €	108.113 €
Rémunération variable annuelle(4)	0 €	25.060 €	0 €	30.000 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**117.190 €**	**142.250 €**	**108.113 €**	**138.113 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

(3) Le mandat de directeur général délégué de Madame Caroline Roussel-Maupetit n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

(5) Au titre de son contrat de travail, Madame Caroline Roussel-Maupetit bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 30.000 € pour l'exercice 2019 et pour l'exercice 2020, versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Monsieur Ludovic Robin – directeur général délégué[3]				
Rémunération fixe[3]	160.333 €	160.333 €	79.975 €	79.975 €
Rémunération variable annuelle[4]	0 €	38.025 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**160.333 €**	**198.358 €**	**79.975 €**	**79.975 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

(3) Le mandat de directeur général délégué de Monsieur Ludovic Robin n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

(5) Au titre de son contrat de travail, Monsieur Ludovic Robin bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 45.000€ pour l'exercice 2019 et de 45.000€ maximum pour l'exercice 2020 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

	Exercice 2019		Exercice 2020	
	Montants dus[1]	Montants versés[2]	Montants dus[1]	Montants versés[2]
Paul Michalet – directeur général délégué[3]				
Rémunération fixe[4]	154.185 €	154.185 €	155.762 €	155.762 €
Rémunération variable annuelle[5]	0	16.000 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération d'activité au conseil	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**154.185 €**	**170.185 €**	**155.762 €**	**155.762 €**

(1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.

(2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.

(3) Le mandat de directeur général délégué de Monsieur Paul Michalet n'a pas été renouvelé à sa demande et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

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

(5) Au titre de son contrat de travail, Monsieur Paul Michalet bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum égal à 48.000 € pour l'exercice 2019 et pour l'exercice 2020, versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

Tableau Numéro 3 : Tableau des rémunérations acquises et perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020	
	Montants dus(1)	Montants versés(2)	Montants dus(1)	Montants versés(2)
Madame Françoise Brunner-Ferber(3), administrateur				
Rémunération d'activité au conseil	17.000 €	17.000 €	9.000 €	9.000 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
Bpifrance Investissement (représentée par Philippe Boucheron), administrateur				
Rémunération d'activité au conseil	-	-	0 €	0 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
Thibaut Roulon, administrateur				
Rémunération d'activité au conseil	-	-	0 €	0 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
Irdi Soridec Gestion (représentée par Jean-Michel Petit), administrateur				
Rémunération d'activité au conseil	-	-	0 €	0 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
Cemag Invest (représentée par Catherine Dunand), administrateur				
Rémunération d'activité au conseil	-	-	0 €	0 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
Charlotte Sibley, administrateur indépendant*				
Rémunération d'activité au conseil	14.000 €	5.000 €	14.000 €	14.000 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020	
	Montants dus(1)	Montants versés(2)	Montants dus(1)	Montants versés(2)
Hege Hellstrom, administrateur indépendant*				
Rémunération d'activité au conseil	-	-	7.000 €	7.000 €
Autres rémunérations	-	-	0 €	0 €
André Ulmann(4), censeur puis administrateur				
Rémunération d'activité au conseil(5)	-	-	0 €	0 €
Autres rémunérations(5)	-	-	0 €	0 €

* *au sens du Code MiddleNext.*

(1) *Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.*

(2) *Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.*

(3) *Le mandat de Madame Françoise Brunner-Ferber est arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte du 26 mai 2020 et n'a pas été renouvelé.*

(4) *Monsieur André Ulmann a été censeur du 23 juin 2017 au 12 mars 2020, date à laquelle il fut nommé directeur général de la Société. Il est nommé administrateur par l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020. Ses fonctions de directeur général ont pris fin le 15 février 2021.*

(5) *A l'exclusion des rémunérations qui lui sont dues au titre de son mandat de directeur général (voir le tableau n° 2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social » ci-dessus)*

Tableau Numéro 4 : BSA ou BSPCE attribués durant les exercices clos les 31 décembre 2020 à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du groupe.

Aucun BSA ou BSPCE n'a été attribué à un dirigeant mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Tableau Numéro 5 : BSA ou BSPCE exercés durant l'exercice clos les 31 décembre 2020 par chaque dirigeant mandataire social.

Nom du Dirigeant mandataire social	Date d'exercice	Nature des BSPCE	Nombre de BSPCE exercés	Nombre d'actions souscrites par exercice des BSPCE	Prix unitaire	Montant de la souscription
Luc-André Granier	11/2020	BSPCE 2013 pool1 et BSPCE 2013 pool1 - part 2	11 800	59 000	3,22 €	189.980 €
Caroline Roussel-Maupetit	12/2020	BSPCE 2013 pool1 et BSPCE 2013 pool1 - part 2	9 600	48 000	3,22 €	154.560 €

Tableau Numéro 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

Néant.

Tableau Numéro 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant.

Tableau Numéro 8 : Historique des attributions de BSPCE attribués aux mandataires sociaux

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$_{2013\text{-}Pool\ 1\ et\ Pool2}$	BSPCE$_{2013\text{-}Pool\ 1\ Part\ 2}$	BSPCE$_{2017\ Pool\ 1}$	BSPCE$_{2017\ Pool\ 2}$	BSPCE$_{2018}$	BSPCE$_{2019}$			BSPCE$_{2020}$
Date d'assemblée	20-déc-13		09-mars-17		19-juin-18	24 mai 2019			26-mai-20
Date de décision du conseil d'administration	03-janv-14	17-avr-15	11-juil-17		07-déc-18	13-juin-19	17-juil-19	23-déc-19	16-juil-20
Nombre de BSPCE autorisés	80.000		100.000	35.000	80.000	500.000			590.000
Nombre total de BSPCE attribués	54.000	12.000	72.000	35.000	80.000	15.000	200.000	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à l'origine par exercice des BSPCE attribués[1]	270.000	60.000	360.000	175.000	80.000	15.000	200.000	90.000	67.500
dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société [1]	0	5.000	30.000	0	0	15.000	0	90.000	0
Mandataires concernés :									
Nathalie Lemarié	*0*	*5.000*	*30.000*	-	-	-		-	-
Charlotte Sibley		-	-	-	-	*15.000*		-	-
David H. Solomon		-	-	-	-	-		*90.000*	-
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	3	9	2	1	1	0	5	0	2
Point de départ d'exercice des BSPCE	03-janv-15	17-avr-16	11-juil-18	(8)	07-déc-18	13-juin-19	17-juil-19	23-déc-19	01-sept-20
Date d'expiration des BSPCE	03/01/2021 [2]	17/04/2022 [2]	11-juillet-2024 [2]	11-juillet-2024 [2]	07/12/2028 [2]	13-juin-2029 [2]	17-juil-29	23/12/2029 [2]	21/08/2030 [2]
Prix de souscription d'une action[1]	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	14,03 €	9,32 €	7,24 €
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(9)	(6)	(7)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent rapport[1]	155.000	80.000	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du présent rapport[1]	155.000	31.500	50.000	95.000	40.000	0	162.000	0	0
BSPCE restants à la date du présent rapport	115.000	28.500	310.000	80.000	40.000	15.000	0	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du présent rapport (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE)[1]	115.000	28.500	310.000	80.000	40.000	7.500	38.000	30.000	0
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du présent rapport (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	115.000	28.500	310.000	80.000	40.000	15.000	38.000	90.000	67.500

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.

(2) En tout état de cause, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés, à peine de caducité, (i) dans les 3 mois suivant la cessation par le titulaire de BSPCE de toute fonction salariée ou de mandataire social au sein du Groupe, (ii) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une fusion ou d'un changement de contrôle de la Société au profit d'un tiers, ou (iii) dans les 6 mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire de BSPCE.

(3) Les BSPCE sont tous exerçables à la date du présent rapport, la caducité automatique des BSPCE exerçables à la date de départ de la Société ou dans les deux mois suivant ce dernier ayant été supprimé de l'ensemble des plans régissant les BSPCE émis par la Société par la quarante-huitième résolution de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020.

(4) 40.000 $BSPCE_{2018}$ sont exerçables à la date du présent rapport.

(5) 3.750 $BSPCE_{2019}$ sont exerçables à la date du présent rapport, le solde sera exerçable à hauteur de 3.750 BSPCE à compter de chaque date d'anniversaire de leur attribution, 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.

(6) 30.000 $BSPCE_{2019}$ sont exerçables à la date du présent rapport, le solde sera exerçable à hauteur de 30.000 BSPCE à compter de chaque date d'anniversaire de leur attribution, sous réserve que Monsieur David H. Solomon exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.

(7) Les $BSPCE_{2020}$ seront exerçables à hauteur d'un tiers à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1er septembre 2020, soit à compter du 1er septembre 2021 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que les bénéficiaires exercent toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.

(8) Les BSPCE2017 Pool 2 sont exerçables par chacun des bénéficiaires à hauteur de 75 %, le solde sera exerçable le 11 juillet 2020.

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

<u>Tableau Numéro 9</u> : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
David H. Solomon, Président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début mandat : Fin mandat :	23 décembre 2019 A l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021							
André Ulmann, Directeur général		X		X		X		X
Date début mandat : Fin mandat :	12 mars 2020 15 février 2021							
Luc-André Granier, Directeur Général	X (1)			X		X (2)	X (3)	
Date début mandat : Renouvellements : 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 12 mars 2020							
Paul Michalet, directeur général délégué	X (4)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellement :	20 septembre 2018 12 mars 2020							

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
Fin mandat :	12 mars 2020							
Ludovic Robin - directeur général délégué	X (5)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellements : Fin mandat :	Pour la durée du mandat du directeur général 29 septembre 2017 et 12 mars 2020 12 mars 2020							
Nathalie Lemarié - directeur général délégué	X (6)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellements : Fin mandat :	28 septembre 2012 29 septembre 2017 et 12 mars 2020 Pour la durée du mandat du directeur général							
Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué	X (7)			X		X	X (3)	
Date début mandat : Renouvellements : Fin mandat :	29 avril 2011 29 septembre 2017 et 12 mars 2020 12 mars 2020							

(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 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 de la stratégie financière conclu le 3 septembre 2018. Le conseil d'administration en date du 20 septembre 2018 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.*

(5) *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.*

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

(7) *Contrat de travail en qualité de directeur des opérations conclu le 9 septembre 2008. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail.*

3.1.2 Proportion relative de la rémunération fixe et variable

La part variable de la rémunération due, le cas échéant, aux mandataires sociaux de la Société au titre de l'exercice 2020 équivaut à un maximum de 40% de la rémunération fixée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société.

3.1.3 Utilisation de la possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable

Cette possibilité n'est pas prévue dans la politique de rémunération.

3.1.4 Engagements de toute nature pris par la Société et correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement des fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci, notamment les engagements de retraite et autres avantages viagers

Les engagements pris par la Société au bénéfice des mandataires sociaux correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise ou de la cessation de ses fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci sont les suivants, étant précisé qu'il n'est prévu de retraite complémentaire au bénéfice d'aucun mandataire social :

Contrat de mandat social

Monsieur Peter Meeus a conclu avec la Société un contrat de mandat social le 15 février 2021.

Aux termes de ce contrat, Monsieur Peter Meeus bénéficie d'une indemnité de départ en cas de révocation de son mandat de directeur général en raison d'une faute assimilable à une faute grave ou lourde au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation, d'un montant égal à (i) 50% de sa rémunération fixe annuelle brute en cas de révocation avant le 15 aout 2021 (inclus), (ii) d'une fraction de sa rémunération fixe annuelle brute proratisée en fonction du mois de la révocation (n'étant pris en compte que les mois écoulés en totalité), si cette dernière est décidée entre le 15 aout 2021 (exclus) et le 15 février 2022 (inclus) (soit, à titre d'exemple, 7/12ème, si la révocation intervient le 30 septembre 2021), ou (iii) 100% de sa rémunération fixe annuelle brute, si la révocation intervient après le 15 février 2022.

Par ailleurs, Monsieur Peter Meeus est tenu au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son mandat social. Durant cette période, il aura droit à une indemnité mensuelle s'élevant à 33 % de sa rémunération fixe mensuelle nette moyenne qui lui aura été versée au cours des 12 mois précédents.

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.

Au terme de son contrat de travail, en contrepartie de son obligation de non-concurrence, Nathalie Lemarié percevra après la cessation effective de son contrat de travail et pendant pour une durée de deux ans à compter de cette date, une indemnité mensuelle égale à 33% de son salaire mensuel brut.

3.1.5 Rémunération versée ou attribuée par une entreprise comprise dans le périmètre de consolidation au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce

Aucune rémunération de ce type n'est prévue dans la politique de rémunération.

3.1.6 Ratio d'équité entre le niveau de rémunération des mandataires sociaux dirigeants et la rémunération moyenne et médiate des salariés de la Société

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-9 du code de commerce, sont présentés ci-après pour le président du conseil d'administration, le directeur général et le directeur général délégué, les ratios entre le niveau de la rémunération de chacun de ces dirigeant et, d'une part, la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux, d'autre part, la rémunération médiane sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux. Les ratios d'équité ont été calculés sur la base des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles versées au sein de la Société au cours des exercices mentionnés ci-après :

Exercice 2020	David H. Solomon	Luc-André Granier	André Ulmann	Ludovic Robin	Caroline Roussel-Maupetit	Paul Michalet	Nathalie Lemarié
Total rémunération du dirigeant mandataire social	156 000	277 297	19 226	79 975	138 113	155 762	114 678
Ratio avec rémunération moyenne des salariés	2,8	5,0	0,3	1,4	2,5	2,8	2,1
Ratio avec rémunération médiane des salariés	3,8	6,7	0,5	1,9	3,3	3,8	2,8
Evolution annuelle de la rémunération du dirigeant mandataire social	5749% (*)	16%	N/A	-60%	-3%	-8%	3%
Evolution annuelle de la rémunération moyenne des salariés hors mandataires sociaux	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%
Rémunération moyenne des salariés hors mandataires sociaux	47 944	47 944	47 944	47 944	47 944	47 944	47 944
Rémunération médiane des salariés hors mandataires sociaux	41 317	41 317	41 317	41 317	41 317	41 317	41 317
Evolution annuelle de la performance de la société : RN consolidé	-5%	-5%	-5%	-5%	-5%	-5%	-5%

(*) Entrée de David H. Solomon fin 2019, l'effet est donc plein sur l'année 2020.

Exercice 2019	David H. Solomon	Luc-André Granier	André Ulmann	Ludovic Robin	Caroline Roussel-Maupetit	Paul Michalet	Nathalie Lemarié
Total rémunération du dirigeant mandataire social	2 667	239 860	-	198 358	142 250	170 185	111 198
Ratio avec rémunération moyenne des salariés	0,1	4,6	-	3,8	2,7	3,2	2,1
Ratio avec rémunération médiane des salariés	0,1	6,3	-	5,2	3,7	4,5	2,9
Evolution annuelle de la rémunération du dirigeant mandataire social	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Evolution annuelle de la rémunération moyenne des salariés hors mandataires sociaux	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération moyenne des salariés hors mandataires sociaux	42 840	42 840	42 840	42 840	42 840	42 840	42 840
Rémunération médiane des salariés hors mandataires sociaux	37 781	37 781	37 781	37 781	37 781	37 781	37 781
Evolution annuelle de la performance de la société : RN consolidé	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

3.1.7 Explication de la manière dont la rémunération totale respecte la politique de rémunération adoptée, y compris la manière dont elle contribue aux performances à long terme de la société, et de la manière dont les critères de performance ont été appliqués

La rémunération des mandataires sociaux de la Société est fixée par le conseil d'administration de la Société, sur proposition de son comité des nominations et des rémunérations (cf. politique des rémunérations des dirigeants figurant à la section 3.2 du présent rapport).

Chaque année, la Société demande à ses actionnaires de lui accorder des autorisations et délégations nécessaires aux fins de procéder, le cas échéant, à une attribution d'instruments donnant accès au capital de la Société (BSPCE, options de souscription d'actions et/ou actions gratuites) à l'ensemble des employés du Groupe. Le conseil d'administration, sur avis du comité des nominations et rémunérations, décide l'attribution de ces instruments lorsque ces organes le jugent opportun notamment au regard des conditions de marché.

3.1.8 Manière dont le vote de la dernière assemblée générale ordinaire prévu au I de l'article L. 22-10-34 du code de commerce a été pris en compte

La politique de rémunération des mandataires sociaux respecte les votes constatés lors de la dernière assemblée générale mixte annuelle du 26 mai 2020 et les montants versés l'ont été dans le respect de la politique de rémunération approuvée par cette assemblée générale.

3.1.9 Ecart par rapport à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération et toute dérogation appliquée conformément au deuxième alinéa du III de l'article L. 225-10-8, y compris l'explication de la nature des circonstances exceptionnelles et l'indication des éléments spécifiques auxquels il est dérogé

Néant.

3.2 Politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2021

En application de l'article L. 22-10-8 du code de commerce, le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale du 14 juin 2021 appelée à statuer notamment sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 la politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2021, conforme à l'intérêt social de la Société, et qui doit contribuer à sa pérennité et s'inscrire dans sa stratégie. Cette politique décrit toutes les composantes de la rémunération fixe et variable attribuable aux membres de la direction et du conseil d'administration de la Société en raison de l'exercice de leur mandat pour l'exercice 2021. Elle explique également le processus de décision suivi pour sa détermination, sa révision et sa mise en œuvre.

Les principes et critères de cette politique de rémunération, arrêtés par le conseil d'administration sur recommandation du comité des nominations et des rémunérations, sont présentés ci-après :

3.2.1 Mandataires sociaux non dirigeants

Les membres du conseil d'administration et, le cas échéant, les censeurs, peuvent percevoir une rémunération dans la limite de la somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires (rétributions au titre de l'activité des membres au sein du conseil et des comités mis en place par ce dernier – ex jetons de présence). Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale des actionnaires) le montant revenant à chaque administrateur [et, le cas échéant, censeur], 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.

Lors de sa séance du 7 décembre 2018, le conseil d'administration a arrêté les principes de répartition de la rémunération allouée aux administrateurs et, le cas échéant, aux censeurs pour leur activité au conseil, étant précisé que seuls les administrateurs indépendants se voient attribuer à ce jour une rémunération pour leur participation aux travaux du conseil et des comités selon les règles suivantes :

- présence physique à une séance du conseil : 2.000 €
- présente téléphonique à une séance du conseil : 1.000€
- présence physique à une séance d'un comité : 1.000 €
- présence téléphonique à une séance d'un comité : 500€.

Par ailleurs, les administrateurs et, le cas échéant, les censeurs pourront percevoir une rémunération au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil d'administration et feraient l'objet de conventions réglementées qui seraient soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur ;

De plus, les membres du conseil d'administration et, le cas échéant, les censeurs ont droit au remboursement de leurs frais professionnels engagés par eux dans le cadre de l'exercice de leur mandat, sur présentation de justificatifs et dans le respect des procédures en vigueur dans la Société.

Enfin, les administrateurs et, le cas échéant, les censeurs n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales pourraient se voir attribuer des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) ou se voir offrir la faculté de souscrire, à des conditions de marché, des bons de souscription d'actions dont le prix d'émission sera déterminé au jour de l'émission des bons en fonction de leurs caractéristiques, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant.

3.2.2 Mandataires sociaux dirigeants

Monsieur David H. Solomon, président du conseil d'administration :

Eléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe	Monsieur David Solomon perçoit une rémunération fixe au titre de son mandat de président.	Le montant annuel brut de la rémunération fixe du président du conseil a été fixé à 60.000 euros au titre de l'exercice 2021.
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	Mission exceptionnelle d'accompagnement de la direction générale	10.000 euros par mois
Clause de non-concurrence	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant
Rémunération pour son activité au sein du conseil d'administration	Monsieur David Solomon pourrait recevoir une rémunération au titre de son activité d'administrateur.	(voir section 3.2.1 ci-dessus)

Le président du conseil d'administration pourrait en outre se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou de performance.

Monsieur André Ulmann, directeur général (jusqu'au 15 février 2021)[2]:

Eléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe au titre du mandat de directeur général	Monsieur André Ulmann perçoit une rémunération fixe au titre de son mandat de directeur général.	Le montant annuel brut de la rémunération fixe a été fixé à 24.000 euros en année pleine, *prorata temporis* au titre de l'exercice 2021.
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	Monsieur André Ulmann pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs

[2] Le mandat de directeur général de Monsieur Ulmann a pris fin le 15 février 2021.

		projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société tels qu'acquisitions, fusion ou changement de contrôle.
Clause de non-concurrence	Néant	Néant
Avantages en nature	Néant	Néant
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant
Rémunération pour son activité au sein du conseil d'administration	Monsieur André Ulmann pourrait recevoir une rémunération au titre de son activité d'administrateur.	(voir section 3.2.1 ci-dessus)
Rémunération fixe au titre d'un contrat de consultant	La Société a conclu le 19 juin 2020 un contrat de consultant avec CEMAG CARE, société contrôlée par Monsieur Ulmann, portant sur des services distincts du mandat de directeur général de Monsieur Ulmann. Ce contrat a été approuvé par le conseil d'administration (pour plus de détail, voir la section 5 ci-dessous).	Le Conseil d'administration a autorisé le versement à la société CEMAG CARE d'honoraires mensuels de 17.500 euros HT pendant la durée de la mission.

<u>Monsieur Peter Meeus, directeur général</u> (à compter du 15 février 2021)

Eléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe au titre du mandat de directeur général	Monsieur Peter Meeus perçoit une rémunération fixe au titre de son mandat de directeur général.	Le montant annuel brut de la rémunération fixe a été fixé à 250.000 euros en année pleine, *prorata temporis* au titre de l'exercice 2021.
Rémunération variable annuelle	Monsieur Peter Meeus pourrait se voir attribuer une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à 100.000 euros.	Le conseil d'administration déterminera le montant définitif de la rémunération variable en fonction de la réalisation d'objectifs « *corporate* » et individuels préalablement déterminés par le conseil sur la base notamment de recommandations formulées par le comité des nominations et rémunérations.

Rémunération exceptionnelle	Monsieur Peter Meeus pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle.	Monsieur Peter Meeus pourra bénéficier d'une rémunération exceptionnelle d'un montant maximum de 50.000 euros dans l'hypothèse de la réalisation d'une vente de la Société ou d'un processus de fusion-acquisition la concernant.
Clause de non-concurrence	Monsieur Peter Meeus est tenu au respect d'une clause de non-concurrence pendant une période de 12 mois à compter de la cessation de son mandat social.	Versement d'une indemnité mensuelle s'élevant à 33 % de sa rémunération fixe mensuelle nette moyenne qui lui aura été versée au cours des 12 mois précédents.
Avantages en nature	Monsieur Peter Meeus bénéficie des avantages en nature suivants : - mise à disposition d'un logement meublé en région parisienne pour un loyer d'un montant maximum de 3.000 euros par mois (charges comprises) ; - mise à disposition d'un véhicule pour un montant maximum de 500 euros par mois ; - bénéfice d'une assurance GSC (« *Garantie Sociale du Chef d'entreprise* ») et d'une complémentaire santé.	-
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant
Rémunération pour son activité au sein du conseil d'administration	N/A	N/A

A noter que, sous réserve de l'approbation par la prochaine assemblée générale des actionnaires, la Société s'est engagée à prendre en charge les frais de déménagements et d'installation en France de Monsieur Peter Meeus à hauteur d'un montant maximum de 60.000 euros.

Par ailleurs, Monsieur Peter Meeus a droit au remboursement de ses frais professionnels engagés dans le cadre de l'exercice de son mandat, sur présentation de justificatifs et dans le respect des procédures en vigueur dans la Société.

De plus, Monsieur Peter Meeus pourrait se voir attribuer une indemnité de départ en cas de révocation de son mandat de directeur général en cas de faute assimilable à une faute grave ou lourde au sens de la

jurisprudence de la chambre sociale de la cour de cassation (voir en ce sens le tableau n° 9 en section 3.1.1 ci-dessus).

Enfin, Monsieur Peter Meeus pourrait se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou de performance.

Madame Nathalie Lemarié, directeur général délégué et directeur des affaires réglementaires

Il est rappelé que les sommes perçues par Madame Nathalie Lemarié le sont au titre de son contrat de travail

Eléments de rémunération	Principes	Critères de détermination
Rémunération fixe au titre du mandat de directeur général délégué	Madame Nathalie Lemarié perçoit une rémunération fixe au titre de son mandat de directeur général.	Le montant annuel brut de la rémunération fixe de Madame Nathalie Lemarié au titre de son mandat a été fixé à 6.600 euros pour l'exercice 2021.
Rémunération fixe au titre du contrat de travail	Madame Nathalie Lemarié perçoit une rémunération fixe au titre de son contrat de travail.	Le montant annuel brut de la rémunération fixe de Madame Nathalie Lemarié au titre de son contrat de travail a été fixé à 94.500 euros pour l'exercice 2021 pour un temps de travail de 90%.
Rémunération variable annuelle au titre du contrat de travail	Madame Nathalie Lemarié perçoit une rémunération variable annuelle au titre de son contrat de travail en qualité de directeur des affaires réglementaires. Celle-ci peut atteindre un montant maximum de 16.200 euros, selon l'atteinte d'objectifs définis par le conseil d'administration sur proposition du comité des nominations et des rémunérations.	Le niveau de réalisation attendu pour la rémunération variable est établi chaque année en fonction des objectifs de la Société et des objectifs individuels fixés annuellement par le conseil d'administration, qui ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité et dont le niveau de réalisation est constaté par le conseil d'administration.
Rémunération exceptionnelle au titre du mandat de directeur général délégué	Madame Nathalie Lemarié pourrait se voir attribuer une rémunération exceptionnelle au titre de son mandat de directeur général délégué.	Cette rémunération exceptionnelle viserait à rémunérer une performance particulière sur un ou plusieurs projets ayant un impact majeur sur le développement de la Société tels qu'acquisitions, fusion ou changement de contrôle.

Clause de non-concurrence	Clause de non-concurrence pendant une période de 2 ans à compter de la cessation du contrat de travail.	Versement d'une indemnité spéciale mensuelle égale à 33 % du salaire mensuel brut.
Avantages en nature	Néant	Néant
Régime de retraite complémentaire	Néant	Néant

Madame Nathalie Lemarié pourrait se voir attribuer des options de souscription d'actions ou d'achat d'actions, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou de performance.

4. Conventions visées à l'article L. 225-37-4 du code de commerce conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, les conventions suivantes ont été conclues entre un dirigeant de la Société ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale.

- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 30 avril 2020, a autorisé préalablement à sa signature, la convention conclue avec Monsieur Luc-André Granier au titre de la rupture de son contrat de travail. Il est précisé que Monsieur Luc-André Granier n'a pas pris part au vote de cette autorisation.

- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 16 juin 2020, a autorisé préalablement à sa signature, un contrat de prestation de service conclu le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, société dont l'actionnaire de référence est le même que celui de CEMAG Invest, administrateur et actionnaire de référence de la Société, au titre duquel Monsieur André Ulmann, par ailleurs directeur général de la Société, prend en charge la direction médicale monde du Groupe. Le contrat a été conclu pour une période maximale d'un an, avec une date d'effet rétroactive au 13 mars 2020 et peut être résilié à tout moment par la Société moyennant un préavis d'un mois. Les honoraires dus au titre de ce contrat s'élèvent à 17.500€ hors taxes par mois. Il est précisé que Monsieur André Ulmann et Madame Catherine Dunand représentante de Cemag Invest n'ont pas pris part au vote de cette autorisation.

- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 24 septembre 2020, a autorisé la conclusion d'une convention avec la société BELNOR bvba (société dont la directrice générale est Hege Hellstrom). Il a été décidé de lui confier une mission particulière de supervision et de coordination de la stratégie de lancement en Europe, pour une durée initiale de trois mois (du 1er octobre au 31 décembre 2020), correspondant à environ deux jours de travail par semaine. Cette mission serait rémunérée contractuellement à hauteur de 25.000 euros HT et pourrait éventuellement être assortie d'une prime de succès.

- Le conseil d'administration a acté une prorogation de cette mission sur le premier trimestre 2021 lors de sa réunion du 3 décembre 2020, dans les mêmes conditions financières. Il est précisé que Madame Hege Hellstrom n'a pas pris part au vote de ces autorisations.

Depuis le 31 décembre 2020, aucune nouvelle convention n'a été conclue.

5. Conventions visées à l'article L. 225-39 du code de commerce

En application des dispositions de l'article L. 22-10-12 du code de commerce, le présent rapport doit décrire la procédure mise en place par la Société en application de l'article L. 225-39 et de sa mise en œuvre.

En effet, dans les sociétés dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé, le conseil d'administration met en place une procédure permettant d'évaluer régulièrement si les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales remplissent bien ces conditions.

Les personnes directement ou indirectement intéressées à l'une de ces conventions ne participent pas à son évaluation.

Nous vous informons qu'aucune convention visée à l'article L. 225-39 du code de commerce n'a été conclue au cours des exercices antérieurs.

6. Modalités de participation des actionnaires à l'assemblée (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique aux lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription en compte des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes à chaque fois dans les conditions prévues par la loi et les règlements :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,

- voter par correspondance, ou

- adresser une procuration à la société sans indication de mandat.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenu ou a voté blanc ou nul.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité des deux tiers des voix exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenu ou a voté blanc ou nul.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale des actionnaires du 26 mai 2020 a modifié l'article 19 des statuts afin de le mettre en conformité avec les dispositions légales concernant les modalités de détermination de la majorité requise pour l'adoption des résolutions par les assemblées générales des actionnaires à la suite des modifications apportées par la loi dite « loi Soilihi » en date du 19 juillet 2019.

7. Eléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-11 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique :

La structure du capital de la Société est celle décrite au paragraphe 15 de la section I du présent rapport.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix. Toutefois, depuis le deuxième anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-46 du code de commerce, un droit de vote double est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire.

Les actions, le cas échéant, auto-détenues de la Société correspondent aux actions détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité, et sont privées du droit de vote. Il n'existe pas de titres de la Société disposant de droits de contrôle spéciaux.

A la date du présent rapport, il n'existe pas d'actionnaire de contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

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.

Le premier actionnaire de la Société est Bpifrance Investissement et détenait 26,10% du capital de la Société au 31 décembre 2020.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entrainer un changement de contrôle de la Société.

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

Les règles de nomination et de remplacement des membres du conseil d'administration et les règles relatives à la modification des statuts sont les règles de droit commun rappelées dans les statuts de la Société.

Le conseil d'administration dispose, en matière d'émission ou de rachat d'actions, des pouvoirs de droit commun. Une description des délégations accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration actuellement en vigueur et de leur utilisation figure au tableau présenté en Annexe 3.

Il n'y a pas d'accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société.

En dehors des dispositions légales et réglementaires applicables et de l'indemnité éventuellement due à Monsieur Peter Meeus (voir en ce sens la section 3.1.4 ci-dessus), aucun mandataire social ou salarié de la Société ne dispose d'accord prévoyant des indemnités en cas de démission ou de licenciement sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.

8. Tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence et de pouvoirs en cours de validité consenties par l'assemblée générale des actionnaires au conseil d'administration en matière d'augmentation du capital social et de l'utilisation faite de ces délégations eu cours de l'exercice écoulé

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, le tableau présenté en Annexe 3 récapitule les délégations de compétence et de pouvoirs accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par application des dispositions des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 dudit Code.

III - ANNEXES

Annexe 1 - Tableaux des résultats des cinq derniers exercices de la Société

Annexe 2 - Factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice et dont le terme est échu

Annexe 3 - Tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence et de pouvoirs en cours de validité consenties par l'assemblée générale des actionnaires au conseil d'administration en matière d'augmentation du capital social et de l'utilisation faite de ces délégations eu cours de l'exercice écoulé

Annexe 4 - Comptes annuels de la société Advicenne au 31 décembre 2020

Annexe 4 bis - Comptes consolidés du Groupe Advicenne au 31 décembre 2020

Annexe 5 - Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels et sur les conventions et réglementées

Annexe 6 - Honoraires des contrôleurs légaux des comptes et des membres de leur réseau

Annexe 1

Tableaux des résultats des cinq derniers exercices de la Société

Tableaux des résultats des cinq derniers exercices de la Société

NATURE DES INDICATIONS	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018	31/12/2019	31/12/2020
1 **Capital en fin d'exercice**					
a) Capital social	774 256	1 600 539	1 612 469	1 682 729	1 723 829
b) Nombre d'actions ordinaires	774 256	8 002 696	8 062 344	8 413 644	8 619 144
c) Nombre d'action à dividendes prioritaires					
2 **Opérations et Résultats**					
a) Chiffre d'affaires (H. T.)	269 942	806 305	1 189 949	1 999 165	2 748 921
b) Résultat avant impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-3 989 859	-5 120 345	-5 032 837	-14 024 216	-14 691 954
c) Impôts sur les bénéfices	626 232	861 421	820 711	850 679	1 360 370
d) Participation des salariés					0
e) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-7 963 013	-4 656 359	-4 624 868	-13 714 499	-14 027 635
f) Résultat distribué					0
3 **Résultat par action**					
a) Résultat après impôt, participation,mais avant dot. aux amortissements, et provisions	-4,34	-0,71	-0,52	-1,62	-1,55
b) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements,et provisions	-10,28	-0,78	-0,58	-1,68	-1,63
c) Dividende versé à chaque action					
4 **Personnel**					
a) Effectif moyen des salariés	16	20	26	29	32
b) Montant de la masse salariale	1 230 906	1 735 429	2 112 246	2 287 271	3 090 938
c) Montant des charges sociaux	497 399	697 012	851 794	926 959	1 039 803

2 c) Il s'agit du Crédit Impôt Recherche.

Annexe 2

Factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice 2020 dont le terme est échu

	Article D.441 I-1° : factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D.441 I-2° : factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement												
Nombre de factures concernées	138					66	634					221
Montant total des factures concernées TTC.	2 223 395	184 481	13 090	16 128	695 022	908 722	361 713	345 836	18 004	21 631	16 660	402 131
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	15,15%	1,26%	0,09%	0,11%	4,73%	6,19%						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC. de l'exercice							12,9%	12,3%	0,6%	0,8%	0,6%	14,3%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues	0						0					
Montant total des factures exclues	0						0					
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal – article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de Commerce)												
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	□ Délais contractuels : (préciser)						x Délais contractuels : 45 jours fin de mois, 60 jours date de facture					
	x Délais légaux : 45 jours fin de mois						□ Délais légaux : 45 jours fin de mois					

Annexe 3

Tableau récapitulatif de l'état des délégations de compétence et de pouvoirs en cours de validité consenties par l'assemblée générale des actionnaires au conseil d'administration en matière d'augmentation du capital social et de l'utilisation faite de ces délégations eu cours de l'exercice écoulé

Délégations consenties par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 24 mai 2019			
Résolution	**Nature de la délégation**	**Date d'expiration**	**Utilisation par le conseil d'administration en 2020**
AGM du 24 mai 2019 (19ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (20ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (21ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, 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	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (22ème résolution)	Autorisation consentie 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 dans la limite de 10% du capital social	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (23ème résolution)	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 au profit d'une catégorie	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

Délégations consenties par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 24 mai 2019			
Résolution	**Nature de la délégation**	**Date d'expiration**	**Utilisation par le conseil d'administration en 2020**
	de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire		
AGM du 24 mai 2019 (24ème résolution)	Délégation de compétence consentie 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 : 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)	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (25ème résolution)	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 : 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)	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

Délégations consenties par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 24 mai 2019			
Résolution	**Nature de la délégation**	**Date d'expiration**	**Utilisation par le conseil d'administration en 2020**
AGM du 24 mai 2019 (26ème résolution)	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	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (27ème résolution)	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	26 mai 2021	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (28ème résolution)	Délégation de pouvoir consentie 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	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (30ème résolution)	Délégation de compétence consentie 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	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 24 mai 2019 (31ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) 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	26 mai 2020	Lors de ses séances du 13 juin 2019et du 23 décembre 2019, le conseil d'administration, a fait usage de cette délégation et a décidé l'attribution au bénéfice de certains mandataires sociaux de la Société de respectivement 15.000 et 90.000 BSPCE permettant chacun la souscription d'une action au prix, pour les BSCPE attribués en juin, de 10,52€ et, pour les BSPCE attribués en décembre, de 9,32€.
AGM du 24 mai 2019 (33ème résolution)	Délégation de compétence consentie 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	26 mai 2020	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

Délégations consenties par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 24 mai 2019			
Résolution	**Nature de la délégation**	**Date d'expiration**	**Utilisation par le conseil d'administration en 2020**
	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		

Délégations consenties par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 26 mai 2020			
Résolution	**Nature de la délégation**	**Date d'expiration**	**Utilisation par le conseil d'administration en 2020**
AGM du 26 mai 2020 (29ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (30ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public ainsi qu'avec la faculté d'instituer un droit de priorité	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (31ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée à l'article L. 411-2 du code monétaire et financier	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020	Autorisation consentie au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière	26 mois	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

(32ème résolution)	avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix dans la limite de 10% du capital social	26 juillet 2022	
AGM du 26 mai 2020 (33ème résolution)	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 au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire	18 mois 26 novembre 2021	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (34ème résolution)	Délégation de compétence consentie 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 : *« 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). »*	18 mois 26 novembre 2021	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (35ème résolution)	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 : *« 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*	18 mois 26 novembre 2021	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

	accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse). »		
AGM du 26 mai 2020 (36ème résolution)	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	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (37ème résolution)	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	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (38ème résolution)	Délégation de pouvoir consentie 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	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (40ème résolution)	Délégation de compétence consentie 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.	26 mois 26 juillet 2022	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.
AGM du 26 mai 2020 (41ème résolution)	Délégation de compétence consentie au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) 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	18 mois 26 novembre 2021	Le directeur général, sur sub-délégation du conseil d'administration a fait usage de cette délégation, le 16 juillet 2020 et décidé l'attribution au bénéfice de 2 salariés de 67.500 BSPCE permettant chacun la souscription d'une action au prix de 7,24 euros.
AGM du 26 mai 2020	Délégation de compétence consentie au conseil à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au	18 mois	Le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice écoulé.

(44ème résolution)	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	26 novembre 2021	

Annexe 4

Comptes annuels de la société Advicenne au 31 décembre 2020

COMPTES ANNUELS

Bilan Actif

Etat exprimé en euros	31/12/2020 Brut	31/12/2020 Amort. et Déprec.	31/12/2020 Net	31/12/2019 Net
Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions brevets droits similaires	65 706	27 865	37 841	4 080
Fonds commercial (1)				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques,mat. et outillage indus.	777 058	577 816	199 242	226 229
Autres immobilisations corporelles	298 426	148 094	150 331	167 038
Immobilisations en cours	34 082		34 082	
Avances et acomptes	1 330 000		1 330 000	570 000
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
Participations évaluées selon mise en équival.				
Autres participations	1		1	
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	528 288		528 288	509 938
TOTAL (II)	**3 033 561**	**753 775**	**2 279 786**	**1 477 286**
ACTIF CIRCULANT				
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières, approvisionnements				
En-cours de production de biens				
En-cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis	246 379	10 338	236 041	131 634
Marchandises	503 690	4 337	499 352	364 460
Avances et Acomptes versés sur commandes				
CREANCES (3)				
Créances clients et comptes rattachés	834 723	16 660	818 063	553 230
Autres créances	2 728 129		2 728 129	1 262 831
Capital souscrit appelé, non versé				
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				2 225 000
DISPONIBILITES	16 225 647		16 225 647	14 403 844
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges constatées d'avance	209 654		209 654	2 501 577
TOTAL (III)	**20 748 222**	**31 335**	**20 716 887**	**21 442 576**
Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
Primes de remboursement des obligations (V)				
Ecarts de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)	**23 781 783**	**785 110**	**22 996 673**	**22 919 862**
(1) dont droit au bail				
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an			528 288	390 516
(3) dont créances à plus d'un an				

Bilan Passif

	Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	1 723 829	1 682 729
	Primes d' émission, de fusion, d' apport ...	15 840 762	52 992 087
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau		(24 057 436)
	Résultat de l'exercice	**(14 027 635)**	**(13 714 499)**
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	**3 558 556**	**16 924 481**
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
	Total des autres fonds propres		
Provisions	Provisions pour risques	1 365 093	712 047
	Provisions pour charges	118 457	211 970
	Total des provisions	**1 483 550**	**924 017**
DETTES(1)	**DETTES FINANCIERES**		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	12 230 960	172 452
	Emprunts et dettes financières divers	276 250	276 250
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 530 013	3 907 296
	Dettes fiscales et sociales	915 267	709 536
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes	2 077	5 830
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	**17 954 567**	**5 071 364**
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	**22 996 673**	**22 919 862**

	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(14 027 635,32)	(13 714 498,58)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	10 178 317	5 027 802
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP		

Compte de Résultat

		31/12/2020		31/12/2019	
		12 mois	% C.A.	12 mois	% C.A.
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	1 921 134	69,89	1 534 889	76,78
	Production vendue (Biens)	824 859	30,01	461 860	23,10
	Production vendue (Services et Travaux)	2 927	0,11	2 417	0,12
	Montant net du chiffre d'affaires	**2 748 921**	**100,00**	**1 999 165**	**100,00**
	Production stockée	135 921	4,94	51 405	2,57
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation			61 292	3,07
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	1 699 136	61,81	76 307	3,82
	Autres produits	188 115	6,84	23 180	1,16
	Total des produits d'exploitation	**4 772 092**	**173,60**	**2 211 348**	**110,61**
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	804 426	29,26	602 074	30,12
	Variation de stock	(126 860)	-4,61	(75 939)	-3,80
	Achats de matières et autres approvisionnements	326 657	11,88		
	Variation de stock	15 173	0,55	79 531	3,98
	Autres achats et charges externes	13 549 472	492,90	12 294 961	615,00
	Impôts, taxes et versements assimilés	158 962	5,78	84 488	4,23
	Salaires et traitements	3 090 938	112,44	2 287 271	114,41
	Charges sociales du personnel	1 039 803	37,83	926 959	46,37
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	802 330	29,19	540 962	27,06
	Autres charges	95 595	3,48	98 002	4,90
	Total des charges d'exploitation	**19 756 496**	**718,70**	**16 838 309**	**842,27**
	RESULTAT D'EXPLOITATION	**(14 984 404)**	**-545,10**	**(14 626 961)**	**-731,65**
PRODUITS FINANCIERS Opera. comm.	Bénéfice attribué ou perte transférée				
	Perte supportée ou bénéfice transféré				
	De participations (3)				
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)				
	Autres intérêts et produits assimilés (3)	12 182	0,44	52 362	2,62
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges	20 579	0,75	55 628	2,78
	Différences positives de change	48 117	1,75	76 599	3,83
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	35 062	1,28		
	Total des produits financiers	**115 940**	**4,22**	**184 589**	**9,23**
CHARGES FINANCIERES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	8 312	0,30	20 579	1,03
	Intérêts et charges assimilées (4)	324 453	11,80	6 183	0,31
	Différences négatives de change	146 917	5,34	51 064	2,55
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	37 266	1,36	49 594	2,48
	Total des charges financières	**516 948**	**18,81**	**127 419**	**6,37**
	RESULTAT FINANCIER	**(401 008)**	**-14,59**	**57 170**	**2,86**
	RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(15 385 412)**	**-559,69**	**(14 569 791)**	**-728,79**
	Total des produits exceptionnels	**111**		**9 349**	**0,47**
	Total des charges exceptionnelles	**2 704**	**0,10**	**4 736**	**0,24**
	RESULTAT EXCEPTIONNEL	**(2 594)**	**-0,09**	**4 613**	**0,23**
	PARTICIPATION DES SALARIES				
	IMPOTS SUR LES BENEFICES	(1 360 370)	-49,49	(850 679)	-42,55
	TOTAL DES PRODUITS	**4 888 143**	**177,82**	**2 405 287**	**120,31**
	TOTAL DES CHARGES	**18 915 778**	**688,12**	**16 119 786**	**806,33**
	RESULTAT DE L'EXERCICE	**(14 027 635)**	**-510,30**	**(13 714 499)**	**-686,01**

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Désignation de la société : SA ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2020, dont le total est de 22 996 673 euros.
et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -14 027 635 euros.
L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2020 au 31/12/2020.

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est 22 rue de la Paix – 75002 PARIS.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

1- Règles générales

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du règlement ANC 2014-03 et ainsi qu'aux avis et recommandations ultérieurs de l'ANC.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :
- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices
et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en euros.

2- Description de l'activité de l'entreprise

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies chroniques rares du rein, l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et la Cystinurie.

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché.

En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRd, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé – parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges.

En Europe, la Société a décidé de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes néphrologues et neurologues.

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

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

Faits marquants de l'exercice

Eléments scientifiques

Le 10 mars 2020, Advicenne a été autorisée à mettre à disposition l'ADV7103 dans le cadre d'une

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, délivrée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cette autorisation permet l'utilisation, à titre exceptionnel, de l'ADV7103, 8 mEq et 24 mEq, granulés enrobés en sachet pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) en France. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en néphrologie.

Le 10 décembre 2020, Advicenne a obtenu une opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnayal®) pour le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd).

Eléments juridiques

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure. Celle-ci a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer les activités de la société sur ce marché porteur.

La gouvernance a été remaniée et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de directeur général et de président du Conseil d'Administration, le Dr André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général par intérim le 12 mars 2020, en remplacement du Dr Luc-André Granier. Mme Hege Hellstrom a été nommée administrateur indépendante lors de l'AGM du 26 mai 2020.

Eléments financiers

Dans le cadre de son accord de financement de 20 M€ conclu avec la Banque Européenne d'Investissement, Advicenne a renforcé sa structure financière avec le tirage d'une première tranche de 7,5 M€ ; cette tranche prévoit un remboursement in fine (dans 5 ans).

La société a également obtenu 4,3 M€ de financement complémentaire dans le cadre de deux Prêts Garantis par l'Etat dont la maturité peut aller jusqu'à 6 ans.

Se reporter paragraphe « continuité d'exploitation » de la note « 3 – règles et méthodes comptables » pour plus d'information sur la situation financière du Groupe.

Situation au regard de la crise sanitaire COVID19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la république française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Notre société a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas la société de poursuivre ses activités.

Evénements postérieurs à la clôture

Le 15 février 2021, la société a annoncé l'arrivée de Peter Meeus en tant que directeur général, mettant un terme au mandat ad interim du Dr André Ulmann à ce poste.

Par ailleurs, le 19 mars 2021, la société a renoncé au statut ODD pour l'indication dRTA afin d'accélérer la mise sur le marché de son candidat médicament Sibnayal.

3 - Règles et méthodes comptables

Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition pour les actifs acquis à titre onéreux, à leur coût de production pour les actifs produits par l'entreprise, à leur valeur vénale pour les actifs acquis à titre gratuit et par voie d'échange.

Le coût d'une immobilisation est constitué de son prix d'achat, y compris les droits de douane et taxes non récupérables, après déduction des remises, rabais commerciaux et escomptes de règlement de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue. Les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes liés à l'acquisition, ne sont pas rattachés à ce coût d'acquisition. Tous les coûts qui ne font pas partie du prix d'acquisition de l'immobilisation et qui ne peuvent pas être rattachés directement aux coûts rendus nécessaires pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner conformément à l'utilisation prévue, sont comptabilisés en charges.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Frais de recherche et développement (R&D)

La société investit dans les activités de recherche et de développement notamment dans le domaine de la neurologie et de la néphrologie. Les dépenses consacrées à la recherche et au développement en 2020 s'élève à 8.0 M€ versus 8.4 M€ sur l'exercice 2019.

Les dépenses de développement sont inscrites au bilan si et seulement si toutes les conditions définies ci-après sont remplies :
- Le produit ou processus est clairement défini et les coûts qui y sont liés sont mesurés de façon fiable et identifiés séparément,
- La faisabilité technique du produit est démontrée,
- Le produit ou processus a de sérieuses chances d'être commercialisé ou utilisé en interne,
- Les actifs seront générateurs d'avantages économiques futurs,
- Les ressources techniques et financières adéquates et les autres ressources nécessaires à l'achèvement du projet sont disponibles.

Les dépenses de développement comprennent les coûts directs engagés sur les projets et principalement les salaires des chercheurs, ingénieurs et techniciens et le coût des matières premières et autres services consommés des biens utilisés pour les activités de développement.

Les travaux de recherche et développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenu, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

Les frais de recherche et de développement donnent droit à un crédit impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées.

Le CIR généré au titre des dépenses de l'année 2020 s'élève à 1 341 390 €.

Amortissements

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue :
* Concessions, logiciels et brevets : 1 à 3 ans
* Installations techniques : 5 à 10 ans
* Matériel et outillage industriels : 2 à 5 ans
* Installations générales, agencements et aménagements divers : 5 à 10 ans
* Matériel de bureau : 3 à 5 ans
* Matériel informatique : 3 à 5 ans
* Mobilier : 3 à 10 ans

La durée d'amortissement retenue par simplification est la durée d'usage pour les biens non décomposables à l'origine.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Stocks

Les coûts d'acquisition des stocks comprennent le prix d'achat, les droits de douane et autres taxes, à l'exclusion des taxes ultérieurement récupérables par l'entité auprès des administrations fiscales, ainsi que les frais de transport, de manutention et autres coûts directement attribuables au coût de revient des matières premières, des marchandises, des encours de production et des produits finis. Les rabais commerciaux, remises, escomptes de règlement et autres éléments similaires sont déduits pour déterminer les coûts d'acquisition.
Les stocks sont évalués suivant la méthode du premier entré premier sorti. Pour des raisons pratiques et sauf écart significatif, le dernier prix d'achat connu a été retenu.
Les produits et marchandises périmés sont soit sorti des stocks soit déprécié.
Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Provisions

Toute obligation actuelle résultant d'un événement passé de l'entreprise à l'égard d'un tiers, susceptible d'être estimée avec une fiabilité suffisante, et couvrant des risques identifiés, fait l'objet d'une comptabilisation au titre de provision.
Les provisions pour risque et charges sont constituées de la provision d'indemnités des départs à la retraite et de la provision pour les 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.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risques de liquidité

Continuité d'exploitation

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme.
L'échéancier des passifs financiers est ventilé dans le tableau créances et dettes.

La Société a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.
Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mis en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà du troisième trimestre 2021 notamment , par le biais :

- d'un appel au marché, ce qui 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 ces mesures ne devaient pas se réaliser la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

Risque de crédit

Le risque de crédit provient essentiellement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie et des créances clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont détenus par des banques et des institutions financières notées de de A à A-1 (agence de notation Standard & Poor's).

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risque de change

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard du caractère peu significatif des transactions effectuées en devises.

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques. Si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions en matière de couverture de fluctuation des taux de change efficaces à l'avenir, ses résultats pourraient en être altérés.

Ventilation du chiffre d'affaires

Les ventes de marchandises concernent deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam et Levidcen. Le Likozam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation). Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par la société, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. Depuis 2019 et sur l'exercice 2020, les ventes d'ADV7103 sont en hausse significative.

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31décembre 2020		31 décembre 2019	
Ventes de marchandises Union Européenne	2681	98%	1997	100%
Ventes de marchandises reste du monde	67	2%	-	
Chiffre d'affaires marchandises	2748	100%	1997	100%

Autres produits d'exploitation

Les revenus des partenariats ont été générés par le contrat PRIMEX pour 81 K€ en 2020. Des gains de change ont également été constatés à hauteur de 107 K€ en 2020 contre 23 K€ en 2019.

Retraite – avantage dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 118K€ en 2020, contre 211K€ en 2019.

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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0.51%	0.60%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du Conseil d'Administration.

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure.

Immobilisations

	Etat exprimé en euros	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2020
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	21 443		44 263			65 706
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	21 443		44 263			65 706
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre						
	sur sol d'autrui						
	instal. agenct aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels	703 787		73 271			777 058
	Instal., agencement, aménagement divers	58 569		2 171			60 740
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, mobilier	208 795		38 547		9 656	237 686
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours			34 082			34 082
	Avances et acomptes	570 000		760 000			1 330 000
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	1 541 151		908 071		9 656	2 439 566
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations			1			1
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	530 517				2 229	528 288
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	530 517		1		2 229	528 289
	TOTAL	2 093 111		952 334		11 884	3 033 561

Le poste " avances et acomptes" concerne une machine destinée à produire et ensacher l'ADV7103 en vue de sa commercialisation

Amortissements

	Etat exprimé en euros	Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2020
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	17 363	10 502		27 865
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**17 363**	**10 502**		**27 865**
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	sur sol d'autrui				
	instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	477 558	100 258		577 816
	Autres Instal., agencement, aménagement divers	12 882	8 844		21 726
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	87 444	45 876	6 952	126 368
	Emballages récupérables et divers				
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**577 884**	**154 978**	**6 952**	**725 910**
	TOTAL	**595 247**	**165 480**	**6 952**	**753 775**

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortissement à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
sur sol d'autrui							
instal. agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales 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 libre

Etat exprimé en euros

Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2020:

Types de titres	BSPCE 2013/1 part2	BSPCE 2017 pool 1	BSPCE 2017 pool 2	PMI BSPCE
Date attribution	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2018
Prix d'exercice par action	3.22€	7.54€	7.54€	11.74€
Durée de validité	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028
Nombres de bons attribués au 31/12/19	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons attribués au 31/12/20	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/20	4 390	62 000	16 000	40 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/20	**21 750**	**310 000**	**80 000**	**40 000**

Types de titres	CS BSPCE 2019	DHS BSPCE 2019	BSPCE 2020
Date attribution	13/06/2019	23/12/2019	16/07/2020
Prix d'exercice par action	10.52€	9.32€	7.24€
Durée de validité	13/06/2029	23/12/2029	31/08/2030
Nombres de bons attribués au 31/12/19	15 000	90 000	0
Nombres de bons attribués au 31/12/20	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons en vigueur au 31/12/20	15 000	90 000	67 500
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/20	**3 750**	**30 000**	**0**

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros	Capitaux propres clôture 31/12/2019	Affectation du résultat N-1 [1]	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice [2]	Capitaux propres clôture 31/12/2020
Capital social	1 682 729			41 100	1 723 829
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	52 992 087			(37 151 324)	15 840 762
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(24 057 436)	(13 714 499)		37 771 934	
Résultat de l'exercice	(13 714 499)	13 714 499		(14 027 635)	(14 027 635)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	**16 924 481**			**(13 365 925)**	**3 558 556**

Date de l'assemblée générale
Dividendes attribués
[1] dont dividende provenant du résultat n-1
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1 16 924 481
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 16 924 481
[2] Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice
Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (13 365 925)

L'augmentation de capital provient de l'exercice des BSPCE et des BSA.

Provisions

	Etat exprimé en euros	Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2020
PROVISIONS 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	211 970	500	94 013	118 457
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chges sociales et fiscales sur conges à payer				
	Autres	712 047	653 046		1 365 093
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	**924 017**	**653 546**	**94 013**	**1 483 550**
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations – incorporelles				
	Sur immobilisations – corporelles				
	Sur immobilisations – des titres mis en équivalence				
	Sur immobilisations – titres de participation				
	Sur immobilisations – autres immo. financières	20 579		20 579	
	Sur stocks et en-cours	12 369	2 306		14 675
	Sur comptes clients	27 350	(10 690)		16 660
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	**60 297**	**(8 384)**	**20 579**	**31 335**
	TOTAL GENERAL	**984 314**	**645 162**	**114 591**	**1 514 885**
Dont dotations et reprises	- d'exploitation		636 850	94 013	
	- financières		8 312	20 579	
	- 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.					

Le poste "Autres" des provisions pour risques et charges comprend 1365 KEUR de provisions relatives à des produits vendus sous le statut post-ATU et dont le prix n'est pas encore fixé par les autorités françaises.

Créances et Dettes

	Etat exprimé en euros	31/12/2020	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	528 288	408 865	119 423
	Clients douteux ou litigieux	16 660	16 660	
	Autres créances clients	818 063	818 063	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	500	500	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	1 341 390	1 341 390	
	Taxes sur la valeur ajoutée	552 432	552 432	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	6 648	6 648	
	Groupe et associés (2)	815 745	815 745	
	Débiteurs divers	11 414	11 414	
	Charges constatées d'avances	209 654	209 654	
	TOTAL DES CREANCES	**4 300 794**	**4 181 371**	**119 423**
(1)	Prêts accordés en cours d'exercice			
(1)	Remboursements obtenus en cours d'exercice			
(2)	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)			

		31/12/2020	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles (1)				
	Autres emprunts obligataires (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à 1 an max. à l'origine (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1 an à l'origine (1)	12 230 960	4 454 710	7 776 250	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	276 250	276 250		
	Fournisseurs et comptes rattachés	4 530 013	4 530 013		
	Personnel et comptes rattachés	511 570	511 570		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	331 922	331 922		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	61	61		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	71 714	71 714		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes	2 077	2 077		
	Dette représentative de titres empruntés				
	Produits constatés d'avance				
	TOTAL DES DETTES	**17 954 567**	**10 178 317**	**7 776 250**	
(1)	Emprunts souscrits en cours d'exercice	11 800 000			
(1)	Emprunts remboursés en cours d'exercice	62 570			
(2)	Emprunts dettes associés (personnes physiques)				

Les deux Prêts Garantis par l'Etat ont été accordés en octobre 2020 par BPI France et BNP Paribas, aux taux respectifs de 1,75% et 0,25% ; ils sont remboursables en octobre 2021. Au 31/12/ 2020, ces PGE sont comptabilisés en « Emprunts dettes auprès des établissements de crédit » conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions sont toutefois susceptibles d'évoluer.

Filiales et participations

Etat exprimé en euros	31/12/2020	Capitaux propres	Quote-part détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A. Renseignements détaillés				
1. Filiales (Plus de 50 %)				
Advicenne INC		71 979	100,00	71 978
2. Participations (10 à 50 %)				
B. Renseignements globaux				
1. Filiales non reprises en A.				
a) françaises				
b) étrangères				
2. Participations non reprises en A.				
a) françaises				
b) étrangères				

Produits à recevoir (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients	54 219		54 219	
Autres créances	2 507	5 643	(3 136)	-55,57
TOTAL	**56 726**	**5 643**	**51 083**	905,30

Produits à recevoir (détail)
au 31/12/2020

Libellé	Montant
Factures à etablir	54 219
Produit à recevoir etat	2 507
Totalisation	**56 726**

Charges à payer (détail)
au 31/12/2020

Libellé	Montant
Intérêts courus prets	321 396
Fournisseurs factures non parvenues	1 397 896
Provision conges payés	186 250
Provision bonus et indemnités	325 320
Charges sociale sur CP	79 123
Autres charges a payer	3 443
Provision sociale sur bonus	104 571
Charges sociales produit a recevoir	104
Etat autres charges a payer	1 455
Totalisation	**2 419 557**

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	321 396	317	321 078	NS
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 397 896	1 742 625	(344 729)	-19.78
Dettes fiscales et sociales	700 265	515 954	184 311	35.72
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	**2 419 557**	**2 258 897**	**160 660**	7.11

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	209 654	2 501 577	(2 291 924)	-91,62
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	**209 654**	**2 501 577**	**(2 291 924)**	**-91,62**

Annexe 4 bis

Comptes consolidés du groupe Advicenne au 31 décembre 2020

Etats financiers consolidés selon les normes IFRS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020

Etats de la situation financière

ACTIF (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Immobilisations incorporelles	7-1-1	38	4
Immobilisations corporelles	7-1-2	2 785	2 118
Autres actifs financiers	7-1-3	392	119
Actifs non courants		**3 215**	**2 241**
Stocks et en-cours	7-1-4	735	496
Clients	7-1-5	818	553
Crédits d'impôt	7-1-6	1 406	860
Autres actifs courants	7-1-6	1 059	2 904
Actifs financiers	7-1-3	-	195
Trésorerie et équivalents trésorerie	7-1-7	16 771	16 629
Actifs courants		**20 789**	**21 638**
Total actif		**24 004**	**23 879**

PASSIF (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Capital social		1 724	1 683
Primes liées au capital		29 799	53 235
Réserves		-13 404	-23 999
Résultat net		-14 846	-14 198
Total Capitaux Propres		**3 272**	**16 720**
Emprunts et dettes financières	7-1-10	9 247	1 324
Provisions	7-1-8 / 9	118	212
Autres passifs	7-1-11	-	-
Passifs non courants		**9 366**	**1 536**
Emprunts et dettes financières	7-1-10	4 550	288
Fournisseurs	7-1-11	4 434	3 907
Autres passifs courants	7-1-11	2 383	1 427
Passifs courants		**11 366**	**5 623**
Total passif		**24 004**	**23 879**

Compte de résultat et état du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	Variance
Chiffre d'affaires	8-2-1	2 062	1 663	399
Revenu des partenariats		-	-	-
Autres produits de l'activité	8-2-2	1 503	921	581
Produits des activités courantes		**3 564**	**2 584**	**980**
Coût des marchandises vendues		-886	-691	-194
Frais de recherche et développement	8-2-3	-8 146	-8 562	416
Frais de commercialisation et de marketing	8-2-3	-3 827	-4 010	183
Frais de structure et généraux	8-2-3	-4 841	-3 569	-1 272
Résultat opérationnel		**-14 136**	**-14 248**	**112**
Coût de l'endettement financier	8-2-4	-553	-28	-525
Autres charges financières	8-2-4	-260		-260
Autres produits financiers	8-2-4	133	78	54
Résultat avant impôt		**-14 817**	**-14 198**	**-619**
Impôts sur les bénéfices	8-2-5	-29	-	-29
Résultat Net		**-14 846**	**-14 198**	**-648**
Résultat par action (€/action)	8-2-6	-1,76	-1,74	-0,02
Résultat dilué par action (€/action)	8-2-6	-1,76	-1,74	-0,02

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019	Variance
Résultat Net		**-14 846**	**-14 198**	**-648**
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		51	-43	94
Effet d'impôt				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		**51**	**-43**	**94**
Résultat global		**-14 795**	**-14 241**	**-554**

Précision : toutes les composantes des autres éléments du résultat global ont vocation à être recyclées en résultat, à l'exception des écarts actuariels liés aux engagements postérieurs à l'emploi.

Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2018	**8 062 344**	**1 612**	**52 296**	**-24 515**	**29 394**
Résultat de la période				-14 198	-14 198
Autres éléments du résultat global, après impôts				-43	-43
Résultat global		**-**	**-**	**-14 241**	**-14 241**
Augmentation de capital	351 300	70	939		1 009
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				43	43
Paiements fondés sur des actions				516	516
Situation au 31 décembre 2019	**8 413 644**	**1 683**	**53 235**	**-38 197**	**16 720**
Résultat de la période				-14 846	-14 846
Autres éléments du résultat global, après impôts				51	51
Résultat global		**-**	**-**	**-14 795**	**-14 795**
Augmentation de capital	205 500	41	621		662
Reclassement			-24 057	24 057	-
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				41	41
Paiements fondés sur des actions				605	605
Autres variations				39	39
Situation au 31 décembre 2020	**8 619 144**	**1 724**	**29 799**	**-28 249**	**3 272**

L'augmentation de capital de 662 K€ correspond à l'exercice des BSPCE/BSA, celle de 2019 de 1 009 K€ correspondait également à l'exercice de BSPCE/BSA.

L'acquisition des titres d'autocontrôle de 41 K€ (43 K€ en 2019) traduit les mouvements sur le contrat de liquidité.

Le reclassement fait suite à l'imputation des pertes sur la prime d'émission décidée lors de l'Assemblée Générale Ordinaire d'Advicenne S.A. du 26 mai 2020.

Tableau des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	8-2	-14 846	-14 198
Amortissements et provisions		217	305
Paiement fondé sur des actions	8-2-3	605	516
Autres produits et charges calculés		-122	46
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	553	28
Capacité d'autofinancement		**-13 592**	**-13 303**
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-239	-188
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	1 035	1 557
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-12	1 102	2 459
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**-11 694**	**-9 475**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-575	-934
Actions auto détenues		-41	-43
Acquisition d'actifs financiers		-78	-135
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		**-694**	**-1 112**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	662	1 009
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	12 121	276
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-254	-302
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		**12 529**	**983**
Variation de la trésorerie		**142**	**-9 603**
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	16 629	26 232
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 771	16 629

NOTES ANNEXES

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 22 rue de la Paix – 75002 Paris.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers consolidés de la Société et de sa filiale (ci-après dénommées « Le Groupe ») au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 28 avril 2021.

1 DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une AMM dans plusieurs pays Européen. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Son produit phare, ADV7103, fait actuellement l'objet d'essais cliniques avancés dans deux maladies chroniques rares du rein, l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) et la Cystinurie.

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché.
En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRd, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé – parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges.

En Europe, la Société a décidé de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes néphrologues et neurologues.

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

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2020

2.1.1. Eléments scientifiques

Le 10 mars 2020, Advicenne a été autorisée à mettre à disposition l'ADV7103 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, délivrée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Cette autorisation permet l'utilisation, à titre exceptionnel, de l'ADV7103, 8 mEq et 24 mEq, granulés enrobés en sachet pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) en France. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en néphrologie.

Le 10 décembre 2020, Advicenne a obtenu une opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnayal®) pour le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd).

2.1.2. Eléments juridiques

La société a créé au mois de mai 2020 une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure. Celle-ci n'a qu'un impact limité sur les comptes consolidés annuels, mais a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer les activités de la société sur ce marché porteur.
La gouvernance a été remaniée et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de directeur général et de président du Conseil d'Administration, le Dr André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général par intérim le 12 mars 2020, en remplacement du Dr Luc-André Granier. Mme Hege Hellstrom a été nommée administrateur indépendante lors de l'AGM du 26 mai 2020.

2.1.3. Eléments financiers

Dans le cadre de son accord de financement de 20 M€ conclu avec la Banque Européenne d'Investissement, Advicenne a renforcé sa structure financière avec le tirage d'une première tranche de 7,5 M€ ; cette tranche prévoit un remboursement in fine (dans 5 ans).

La société a également obtenu 4,3 M€ de financement complémentaire dans le cadre de deux Prêts Garantis par l'Etat dont la maturité peut aller jusqu'à 6 ans.

Se reporter à la note 4.3 – continuité d'exploitation pour plus d'information sur la situation financière du Groupe.

2.1.4. Situation au regard de la crise sanitaire COVID19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la république française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Notre société a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas le Groupe de poursuivre ses activités.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Le 15 février 2021, la société a annoncé l'arrivée de Peter Meeus en tant que directeur général, mettant un terme au mandat ad interim du Dr André Ulmann à ce poste.

Par ailleurs, le 19 mars 2021, la société a renoncé au statut ODD pour l'indication dRTA afin d'accélérer la mise sur le marché de son candidat médicament Sibnayal.

Enfin, comme cela est indiqué dans le paragraphe 1. Description de l'activité, la Société a décidé, au cours du 1er trimestre 2021, de distribuer ses produits via des accords de distribution avec des partenaires.

3. METHODE DE CONSOLIDATION

3.1 Filiale

Une filiale est une entité contrôlée par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé ou qu'il a droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et qu'il a la capacité d'influer sur ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur celle-ci. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse.

3.2 Transactions éliminées dans les états financiers consolidés

Les soldes bilantiels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés (sauf pour les pertes ou profits liés à des transactions en devises étrangères). Les pertes sont éliminées de la même façon que les gains, mais seulement dans la mesure où elles ne sont pas représentatives d'une perte de valeur

3.3 Périmètre

Les présents états financiers consolidés comprennent ADVICENNE et sa filiale américaine ADVICENNE Inc, détenue à 100%, consolidée. ADVICENNE Inc. a été créée en mai 2020. Auparavant la Société ne détenait aucune filiale.

4. BASE DE PREPARATION DES COMPTES

Les états financiers de la Société ont été établis en Euro qui représente également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

4.1 Référentiel IFRS

Les comptes ont été établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'union européenne en vigueur au 31 décembre 2020.

Ce référentiel comptable, qui est disponible sur le site internet de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).
Ces états financiers sont également conformes aux normes et interprétations adoptées par l'IASB à la même date.

4.1.1 Normes d'application obligatoire 1er janvier 2020

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 1er janvier 2020, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes :

Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »
Modification des références au cadre conceptuel dans les normes
Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1
Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise
Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19

Par ailleurs, la société n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2021 ou postérieurement, étant précisé que la Société analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur :

Amendements à IAS 39, IFRS 4, IFRS 7, IFRS 9 et IFRS 16 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2

4.2 Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions, des ventes sous ATU et de l'emprunt BEI.

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

4.3 Continuité d'exploitation

La Société a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'en octobre 2021.
Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et ses engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'enregistrement sur le marché européen d'ADV7103 dans l'ATRd,
- l'initialisation du développement commercial d'ADV7103 sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe, et
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux Etats-Unis.

Le principe de la continuité de l'exploitation a toutefois été retenu par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses ci-dessus et des mesures mises en œuvre par la Direction pour assurer le financement de la société au-delà d'octobre 2021 notamment, par le biais :

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

Si ces mesures ne devaient pas se réaliser, la Société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses dettes dans le cadre normal de son activité.

5. METHODES ET REGLES D'EVALUATION

Les principes et méthodes d'évaluation appliqués par la Société sont détaillés dans les paragraphes suivants.

5.1 Recherche et développement – Travaux de recherche et développement réalisés en interne

Conformément à IAS 38, Immobilisations incorporelles, les frais de recherche sont comptabilisés en charges dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Selon IAS 38, les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si les six critères suivants sont cumulativement remplis :

(a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente,
(b) intention de la Société d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre,
(c) capacité de celle-ci à utiliser ou à vendre cet actif incorporel,
(d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif. L'entité doit démontrer, entre autres choses, l'existence d'un marché pour la production issue de l'immobilisation incorporelle ou pour l'immobilisation incorporelle elle-même ou, si celle-ci doit être utilisée en interne, son utilité,
(e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres appropriées afin d'achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle, et
(f) capacité d'évaluation de façon fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Les travaux de développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenue, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

5.2 Autres immobilisations incorporelles

Elles comprennent principalement des licences de logiciels. Les autres immobilisations incorporelles acquises figurent au bilan pour leur coût d'acquisition diminué le cas échéant des amortissements et des pertes de valeur cumulés.

Elles sont amorties linéairement en fonction de leur durée d'utilité (entre 1 et 10 ans).

5.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires). Elles ne font l'objet d'aucune réévaluation.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée d'utilité estimée. Les

valeurs résiduelles ne sont pas prises en compte, leur impact étant non significatif. Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

- Installations techniques, matériel et outillage : de 2 à 10 ans
- Installations générales, agencements, aménagements divers : de 5 à 10 ans
- Matériel de bureau : de 3 à 5 ans
- Matériel informatique, mobilier : de 3 à 10 ans

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

5.4 Contrats de location

La Société applique la norme IFRS 16 qui nécessite de reconnaître les actifs et passifs pour tous les contrats de location, à l'exception de ceux d'une durée inférieure à 12 mois ou ceux dont l'actif sous-jacent est de faible valeur, pour lesquels la Société a retenu les exemptions offertes par la norme. Le bénéficiaire du contrat doit, dès lors que l'actif inclus dans le contrat de location est identifiable et qu'il contrôle l'utilisation de cet actif, comptabiliser à l'actif de son bilan un droit d'utilisation en contrepartie d'une dette financière au passif de son bilan. Par ailleurs, les loyers de ces contrats de location sont comptabilisés pour partie en remboursement du passif de location et pour partie en frais financiers dans le résultat financier. Une charge d'amortissement du droit d'utilisation est constatée en résultat opérationnel. Les contrats de location tels que définis par la norme IFRS 16 « Contrats de location », sont comptabilisés au bilan, ce qui se traduit par la constatation :

- D'un actif qui correspond au droit d'utilisation de l'actif loué pendant la durée du contrat ;
- D'un passif au titre de l'obligation de paiement.

5.5 Pertes de valeur des actifs immobilisés

La Société procède, conformément à la norme IAS 36 - Dépréciation d'actifs, à l'évaluation de la recouvrabilité de ses immobilisations. S'agissant d'actifs corporels et incorporels amortis, la Société évalue à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur sur ces immobilisations. Ces indices sont identifiés par rapport à des critères externes ou internes, tel que par exemple un changement de technologie ou un arrêt d'activité.

Le cas échéant, un test de dépréciation est réalisé en comparant la valeur nette comptable de l'actif a sa valeur recouvrable qui correspond à la plus élevée des deux valeurs suivantes : la juste valeur diminuée du coût de sortie ou la valeur d'utilité. Si la valeur comptable de l'actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée. Le cas échéant, en pratique, les tests de dépréciation sont effectués par rapport à la valeur d'utilité correspondant à la valeur actualisée des flux de trésorerie estimés provenant de l'utilisation de l'actif.

5.6 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société correspondent aux dépôts et cautionnements (actifs financiers non

courants), aux créances clients, certaines autres créances à court terme ainsi que la trésorerie et les comptes à terme en équivalents de trésorerie. Ces actifs sont classés dans la catégorie des actifs aux coûts amortis.

Dans la pratique, la juste valeur est proche de leur montant nominal.

Une estimation du risque de non-recouvrement des créances est faite de manière individualisée ou sur la base de critères d'ancienneté à chaque clôture et donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en conséquence. Le risque de non-recouvrement est apprécié au regard de différents critères tels que les difficultés financières, les litiges, ou les retards de paiement.

5.7 Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du « premier entré, premier sorti (FIFO) ».

Le coût des marchandises et des approvisionnements comprend le prix d'achat hors taxes, incluant les frais d'approche, et frais accessoires.

5.8 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les liquidités, les placements à court terme très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque limité de changement de valeur, et les découverts bancaires. La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont essentiellement en euros. Les découverts bancaires figurent au passif courant des états de la situation financière, dans les passifs financiers à court terme. Les placements dont l'échéance initiale est à plus de trois mois à partir de la date d'acquisition sans possibilité de sortie anticipée sont exclus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

5.9 Provisions

En conformité avec IAS 37 « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », la Société comptabilise des provisions dès lors qu'il existe des obligations actuelles, juridiques ou implicites, résultant d'événements antérieurs, qu'il est probable que des sorties de ressources représentatives d'avantages économiques seront nécessaires pour éteindre les obligations, et que le montant de ces sorties de ressources peut être estimé de manière fiable.

5.10 Passifs financiers

Les passifs financiers sont constitués d'emprunts bancaires, d'avances conditionnées ainsi que des dettes fournisseurs et certains passifs courants.

Ces passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue, diminuée le cas échéant des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Lors de la comptabilisation initiale des avances conditionnées, la différence entre leur juste valeur (valeur des flux de trésorerie futurs actualisés à un taux de marché) et le montant de la trésorerie reçue est comptabilisée comme une subvention publique en produits constatés d'avance. Par la suite, le passif

est comptabilisé au coût amorti et les produits constatés d'avance sont repris en compte de résultat au fur et à mesure de la comptabilisation des dépenses financées par ces avances.

Le taux d'intérêt effectif intègre la prime éventuellement prévue au contrat qui sera susceptible d'être versée en cas de remboursement et prend en compte le chiffre d'affaires futur estimé lorsque les contrats d'avances remboursables prévoient une indexation sur le chiffre d'affaires généré par les projets.

En cas de modification de l'échéancier des flux de remboursement prévus des avances remboursables, notamment en cas de changement d'estimation du chiffre d'affaires prévisionnel, la Société effectue un nouveau calcul de la valeur comptable nette du passif résultant de l'actualisation des nouveaux flux futurs de trésorerie attendus. S'il est significatif, l'ajustement en résultant est comptabilisé au compte de résultat de l'exercice au cours duquel la modification est constatée, en résultat financier.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré dans les autres produits de l'activité.

5.11 Avantages du personnel

La norme IAS 19 distingue deux régimes en matière d'avantages postérieurs à l'emploi.

Les régimes à cotisations définies (régimes de retraites légale et complémentaire) sont constatés en charges de l'exercice au cours duquel les services sont rendus par les salariés. L'obligation de l'entreprise est limitée au versement de cotisations, aucun passif n'est donc comptabilisé au bilan.

Les régimes à prestations définies sont des régimes pour lesquels les risques actuariels incombent à la société. Ils sont liés aux engagements de fin de carrière définis par le code du travail. L'engagement de retraite est calculé selon la méthode des unités de crédit projetées, qui tient compte des modalités de calcul des droits prévus par la convention collective que les salariés auront acquis au moment de leur départ à la retraite, ainsi que leur salaire de fin de carrière et de paramètres actuariels (taux d'actualisation, taux de revalorisation de salaires, taux de rotation, taux de mortalité, …).

La Société n'externalise pas le financement de ses engagements de retraite.

L'engagement est constaté au bilan en passif non courant, pour le montant de l'engagement total.

Conformément à la norme IAS 19, le coût des services rendus est présenté en résultat opérationnel. Le coût financier est comptabilisé 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 de la vente sous licence de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Likozam®), et les ventes d'ADV7103 produit développé par la société et vendu sous un statut d'ATU nominative depuis 2019. Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens sont livrés chez les clients. Les factures sont émises et le chiffre d'affaires est comptabilisé à ce moment.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé net des taxes pharmaceutiques et, le cas échéant, des reversements et remises aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

5.14 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions, aux crédits d'impôt recherche et crédits d'impôt compétitivité emploi, ainsi que les produits comptabilisés au titre du contrat avec PRIMEX.

Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Les entreprises industrielles et commerciales imposées selon le régime réel qui effectuent des dépenses de recherche peuvent bénéficier d'un crédit d'impôt recherche.

Le crédit d'impôt est calculé par année civile et s'impute sur l'impôt dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle les dépenses de recherche ont été encourues. Le crédit d'impôt non imputé est reportable, en régime de droit commun, sur les trois années suivantes celle au titre de laquelle il a été constaté. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée à l'entreprise. Compte tenu du statut de PME au sens communautaire de la Société, le remboursement du CIR intervient dans l'année qui suit sa comptabilisation.

5.15 Résultat financier

Le résultat financier incorpore le coût de l'endettement composé essentiellement charges d'intérêt des emprunts bancaires, des avances conditionnelles et des autres emprunts.

Les autres produits et charges financiers incluent les charges de désactualisation des provisions à long terme et notamment des provisions pour retraite ainsi que les gains et pertes de change.

5.16 Monnaies étrangères

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées pertinentes au regard des conditions économiques.

5.16.1 Transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans les monnaies fonctionnelles respectives des sociétés du Groupe en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions.

Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les éléments non monétaires évalués sur la base du coût historique, libellés en monnaie étrangère, sont convertis en utilisant le cours de change à la date de transaction. Les écarts de change en résultant sont généralement comptabilisés en résultat et présentés dans les frais financiers.

5.16.2 Activités à l'étranger

Les actifs et les passifs d'une activité à l'étranger, y compris, le cas échéant, le goodwill et les ajustements de juste valeur découlant de l'acquisition, sont convertis en euros en utilisant le cours de change à la date de clôture. Les produits et les charges d'une activité à l'étranger sont convertis en euros en utilisant les cours de change moyen de la période.

Les écarts de change sont comptabilisés en autres éléments du résultat global et accumulés en réserve de conversion.

5.17 Impôt sur les résultats

La ligne « impôt sur les résultats » du compte de résultat comprend les impôts exigibles et les impôts différés. Le cas échéant, les effets impôt sur les éléments comptabilisés en autres éléments du résultat global ou directement constatés en capitaux propres sont constatés en autres éléments du résultat global et en capitaux propres respectivement.

Impôts exigibles

L'impôt exigible correspond à l'impôt dû aux autorités fiscales.

Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, en fonction des derniers taux d'impôt adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture de chaque exercice, applicables à la période de reversement attendue. Ils ne sont pas actualisés.

Les impôts différés sont comptabilisés sur l'ensemble des différences temporelles entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs (sauf exceptions).

Les actifs d'impôts différés relatifs aux différences temporelles, déficits fiscaux reportables et crédits d'impôts non utilisés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que la Société disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés.

Sur les périodes présentées, les déficits fiscaux ne font l'objet d'aucune activation en l'absence de visibilité quant à leur imputation sur des résultats futurs.

5.18 Résultat par action

Le résultat de base par action est obtenu en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice. Les actions propres ne sont pas prises en compte dans ce calcul.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de la période, ajustés de l'impact maximal de la conversion des instruments dilutifs en actions ordinaires selon la méthode dite du rachat d'actions.

5.19 Tableau de flux de trésorerie

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation...), des gains sur cession, des autres produits et charges calculés.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux paiements de loyers de contrats de location financement est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.20 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 « Secteurs opérationnels », un secteur opérationnel est une composante distincte :

- qui se livre à des activités à partir desquelles elle est susceptible d'acquérir des produits des activités ordinaires et d'encourir des charges ;

- dont les résultats opérationnels sont régulièrement examinés par le Principal Décideur Opérationnel en vue de prendre des décisions en matière de ressources à affecter au secteur et à évaluer sa performance, et
- pour laquelle des informations financières isolées sont disponibles.

Le Principal Décideur Opérationnel de la Société a été identifié comme étant le Directeur Général qui prend les décisions stratégiques.

Sur ces bases, la Société a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutique.

5.21 Evaluation de la juste valeur

Certaines méthodes comptables de la Société de même que certaines informations à fournir impliquent d'évaluer la juste valeur d'actifs et de passifs financiers et non financiers.

Dans la mesure du possible, lors de l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif, la Société s'appuie sur des données de marché observables. Les évaluations de juste valeur sont classées en trois niveaux en termes de hiérarchie, en fonction des données utilisées dans la technique d'évaluation.

Niveau 1 : juste valeur évaluée sur la base de cours (non ajustés) observés sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques.

Niveau 2 : juste valeur évaluée à l'aide de données, autres que les prix cotés inclus dans le niveau 1, qui sont observables pour l'actif ou le passif, soit directement (sous forme de prix) ou indirectement (déterminées à partir de prix)

Niveau 3 : juste valeur pour l'actif ou le passif évaluée à l'aide de données qui ne sont pas fondées sur des données de marché observables (données non observables)

Si les données utilisées dans l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif peuvent être classées à différents niveaux dans la hiérarchie de la juste valeur, la juste valeur obtenue est alors classée globalement au même niveau de hiérarchie que la donnée d'entrée du plus bas niveau qui est significative pour la juste valeur prise dans son ensemble.

6 INFORMATIONS SECTORIELLES

6.1 Informations par zones géographiques

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Union Européenne	1 995	97%	1 663	100%
Reste du monde	67	3%	-	0%
Chiffre d'affaires	**2 062**	**100%**	**1 663**	**100%**

7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN

7.1 Notes au bilan

7.1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	**25**	**25**
Augmentations de l'exercice	17	17
Diminutions de l'exercice	-20	-20
Situation au 31 décembre 2019	**21**	**21**
Augmentations de l'exercice	44	44
Diminutions de l'exercice	-	-
Situation au 31 décembre 2020	**66**	**66**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	Logiciels	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2018	**-22**	**-22**
Dotations de l'exercice	-22	-22
Diminution de l'exercice	27	27
Situation au 31 décembre 2019	**-17**	**-17**
Dotations de l'exercice	-11	-11
Diminution de l'exercice	-	-
Situation au 31 décembre 2020	**-28**	**-28**

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES (K€)	Logiciels	Total net
Au 31 décembre 2019	4	4
Au 31 décembre 2020	38	38

7.1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	**-**	**511**	**177**	**27**	**716**
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ecart de conversion					-
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	**1 261**	**704**	**287**	**570**	**2 822**
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	**1 326**	**777**	**321**	**1 364**	**3 789**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2018	**-**	**-385**	**-90**	**-**	**-474**
Dotations de l'exercice		-93	-40		-133
Diminution de l'exercice			29		29
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-119		-8		-126
Situation au 31 décembre 2019	**-119**	**-478**	**-108**	**-**	**-704**
Dotations de l'exercice		-100	-55		-155
Diminution de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-154		-8		-162
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 31 décembre 2020	**-262**	**-578**	**-163**	**-**	**-1 003**

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2019	1 142	226	179	570	2 118
Au 31 décembre 2020	1 064	199	158	1 364	2 785

7.1.3 Actifs financiers non courants & courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	392	119
Valeurs brutes	**392**	**119**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**392**	**119**

Les prêts, cautionnements et autres créances – non courants regroupent essentiellement des dépôts de garantie versés par la Société aux propriétaires des locaux de Montbonnot, Nîmes et Paris.

ACTIFS FINANCIERS COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Autres créances	-	195
Valeurs brutes	**-**	**195**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**-**	**195**

7.1.4 Stocks et en-cours

STOCKS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Stocks de produits finis	246	132
Stocks de marchandises	504	377
Valeurs brutes	**750**	**508**
Dépréciations	-15	-12
Valeurs nettes	**735**	**496**

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

Les marchandises correspondent aux produits « 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 2020	835	457	378	-17	818
Situation au 31 décembre 2019	581	350	231	-27	553

Au 31 décembre 2020, le poste client intègre 457 K€ à recevoir de la société CSP, encaissés au cours du mois de janvier 2021.

7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Crédit d'impôt recherche	1 406	860
Crédit d'impôt compétitivité emploi		
Sous-Total	1 406	860
Créances fiscales (TVA,…)	559	390
Charges constatées d'avance	488	2 502
Débiteurs divers	12	13
Valeurs brutes	**2 464**	**3 765**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**2 464**	**3 764**

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2020 correspond à celui évalué au titre des dépenses de l'exercice 2020, le montant au 31 décembre 2019 à celui demandé au titre de l'exercice 2019.

Les charges constatées d'avance concernaient en 2019 principalement l'avance payée à un CRO (Contact Research Organization) pour la gestion de l'étude clinique pivot de phase III pour ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Comptes bancaires courants	16 771	16 629
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**16 771**	**16 629**

7.1.8 Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (K€)	Pensions et retraites	Total
Situation au 31 décembre 2018	**148**	**148**
Dotation de l'exercice	36	36
Pertes / (Gains) actuariels	27	27
Situation au 31 décembre 2019	**212**	**212**
Dotation de l'exercice	1	1
Pertes / (Gains) actuariels	-94	-94
Situation au 31 décembre 2020	**118**	**118**
A moins d'un an au 31 décembre 2020	-	-
A plus d'un an au 31 décembre 2020	118	118

7.1.9 Retraite – Avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées en compte de résultat s'élèvent à 1 K€ en 2020 et 36 K€ en 2019.

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

	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0,51%	0,60%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 69,2% De 30 à 40 ans : 69,2% De 40 à 50 ans : 54,5% De 50 à 60 ans : 62,5% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

C : cadres ; NC : non cadres

Le tableau des mouvements de l'engagement de retraite entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2020 est donné ci-après :

		impact sur le résultat				impact autres éléments résultat global	
	1er janv	coût service rendus	coût financier	liquidations	ss-total	écarts actuariels	31 déc
2019 - Engagement global	148	36	1		**36**	27	211
2020 - Engagement global	211	42	1	-42	**1**	-94	118

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Une variation d'un point du taux d'actualisation n'a pas d'impact significatif sur le montant du passif au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019.

7.1.10 Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2018	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2019
Emprunts bancaires	172			-129	43
Avances conditionnées	-	276		-	276
Dettes financières IFRS 16	-	1 164		-159	1 005
Dettes financières non courantes	**172**	**1 440**	**-**	**-288**	**1 324**
Emprunts bancaires	170		-170	129	129
Avances conditionnées	76		-15	-61	0
Dettes financières IFRS 16	-	117	-117	159	159
Dettes financières courantes	**246**	**117**	**-302**	**227**	**288**
Total	**418**	**1 557**	**-302**	**-61**	**1 612**

Echéancement (K€)	31 décembre 2019
Inférieur à un an	288
Compris entre un et cinq ans	987
Supérieur à cinq ans	337
Total	**1 612**

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2019	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2020
Emprunts bancaires	43	7 821		159	8 023
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	1 005	102		-158	949
Dettes financières non courantes	**1 324**	**7 923**	**-**	**1**	**9 247**
Emprunts bancaires	129	4 300	-63	43	4 410
Avances conditionnées	0				0
Dettes financières IFRS 16	159	14	-191	158	140
Dettes financières courantes	**288**	**4 314**	**-254**	**201**	**4 550**
Total	**1 612**	**12 237**	**-254**	**202**	**13 797**

Echéancement (K€)	31 décembre 2020
Inférieur à un an	4 550
Compris entre un et cinq ans	8 865
Supérieur à cinq ans	382
Total	**13 797**

Emprunts bancaires

La Société avait contracté au cours du premier semestre 2017 un emprunt de nominal de 500 K€ auprès de la banque BNP Paribas, portant intérêt à taux fixe de 2,45% et d'une durée de 48 mois. Cet emprunt est garanti par un nantissement sur le fonds commercial de la Société. La ligne « Emprunts bancaires » comprend également un emprunt avec garantie de la BEI au taux d'intérêt fixe de 8% et deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) au taux de 1,75% et 0,25% remboursables en octobre 2021.

Emprunt BEI

La BEI a accordé à Advicenne un prêt à taux fixe d'un montant global de 20 MEUR décomposé en 3 tranches, le tirage de chaque tranche étant conditionné. La première tranche a été reçue en juillet 2020 pour une valeur de 7,5 MEUR et sera remboursée en 2025, tout comme les intérêts capitalisés y afférents. Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La méthode d'évaluation de l'emprunt BEI est celle du coût amorti. Dans ce cadre, une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par le management afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que le taux de pénétration du marché.

PGE

Les deux Prêts Garantis par l'Etat ont été accordés en octobre 2020 par BPI France et BNP Paribas, aux taux respectifs de 1,75% et 0,25% ; ils sont remboursables en octobre 2021. Au 31 décembre 2020, ces PGE sont comptabilisés en dettes financières courantes conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions sont toutefois susceptibles d'évoluer.

Avances remboursables

En 2019, la Société avait contracté une assurance prospection auprès de BPI France assurance prospection, pour couvrir les dépenses de prospection en Allemagne et au Royaume-Uni. Il était composé d'un montant de 552 K€, dont 276 K€ avaient été encaissés par la société au deuxième semestre 2019.

Un montant fixe de 83 K€ est remboursable entre septembre 2024 et juin 2025. Des remboursements additionnels, dépendant du chiffre d'affaire, peuvent intervenir à partir de septembre 2024 pour atteindre au maximum le montant de l'assurance.

7.1.11 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Dettes sociales	914	668
Dettes fiscales	104	48
Avances et acomptes reçus	-	-
Autres créditeurs	1 365	712
Sous-Total	2 383	1 427
Dettes fournisseurs	4 434	3 907
Produits constatés d'avance		
TOTAL	**6 816**	**5 334**

Echéancement (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Inférieur à un an	6 816	5 334
Supérieur à un an		
TOTAL	**6 816**	**5 334**

Le poste des autres créditeurs contient principalement les reversements ou remises estimés aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale en lien avec les ventes de produits effectuées par la Société.

7.1.12 Instruments financiers

En K€	Catégories	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	392	392	119	119
Clients et autres débiteurs	A	818	818	553	553
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	16 771	16 771	16 629	16 629
Total		**17 981**	**17 981**	**17 302**	**17 302**
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	9 247	9 247	1 324	1 324
Dettes financières courantes	C	4 550	4 550	288	288
Fournisseurs	C	4 434	4 434	3 907	3 907
Total		**18 231**	**18 231**	**5 232**	**5 232**

A - Actifs au coût amorti
B - Juste valeur par le résulat (hors dérivé)
C - Dettes au coût amorti

Pour les actifs et passifs financiers courants, leur valeur nette comptable est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

8 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE ET DU RESULTAT GLOBAL

8.1. Notes sur l'état des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	8-2	-14 846	-14 198
Amortissements et provisions		217	305
Paiement fondé sur des actions	8-2-3	605	516
Autres produits et charges calculés		-122	46
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	553	28
Capacité d'autofinancement		**-13 592**	**-13 303**
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-239	-188
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	1 035	1 557
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-12	1 102	2 459
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**-11 694**	**-9 475**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-575	-934
Actions auto détenues		-41	-43
Acquisition d'actifs financiers		-78	-135
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		**-694**	**-1 112**
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	662	1 009
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	12 121	276
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-254	-302
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		**12 529**	**983**
Variation de la trésorerie		**142**	**-9 603**
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	16 629	26 232
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 771	16 629

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2019 se sont élevés à respectivement – 11 694 K€ et – 9 475 K€.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement se sont élevés respectivement à - 694 K€ en 2020 et -1 112 K€ en 2019.

Le flux de trésorerie lié au financement en 2020 s'explique par une augmentation de capital de 662 K€ suite à l'exercice des BSPCE/BSA (émission de 205 500 actions) et l'émission de 12 121 K€ d'emprunt (cf. note 7.1.10). En 2019, il s'explique par une augmentation de capital de 1 M€ et la réception de 276 K€ pour l'assurance prospection.

8.2. Notes sur le compte de résultat

8.2.1 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Ventes de marchandises Union Européenne	1 995	97%	1 663	100%
Ventes de marchandises reste du monde	67	3%	-	0%
Chiffre d'affaires	**2 062**	**100%**	**1 663**	**100%**

Les ventes de marchandises concernent deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam et Levidcen. Le Likozam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation). Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par la société, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. Depuis 2019, les ventes d'ADV7103 sont en hausse significative.

8.2.2 Autres produits de l'activité

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

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	31 décembre 2020		31 décembre 2019	
Crédit Impôt Recherche	1 430	95%	851	92%
Subventions	-	0%	61	7%
Autres produits	73	5%	9	1%
Autres produits de l'activité	**1 503**	**100%**	**921**	**100%**

La ligne « Autres produits » correspond aux revenus (redevances) des partenariats générés par le contrat Primex.

8.2.3 Détails des charges par nature

31 décembre 2020 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	2 097	912	1 952	4 962
Dotations nettes aux amortissements	135	41	248	424
Autre couts externes	5 914	2 874	2 641	11 429
Total	**8 146**	**3 827**	**4 841**	**16 815**

31 décembre 2019 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 648	1 011	1 173	3 833
Dotations nettes aux amortissements	70	-2	169	237
Autre couts externes	6 844	3 001	2 226	12 071
Achats consommés	**8 562**	**4 010**	**3 569**	**16 141**

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 605 K€ et 516 K€ euros au titre de 2020 et de 2019 respectivement.

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à l'avancement de deux études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe.

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges à mesure qu'ils sont engagés et incluent les coûts des CRO (Contract Research Organizations), les coûts cliniques (hôpitaux, actes médicaux), les frais de personnel et de consultants, les coûts de productions des produits, etc. Les coûts des CRO sont reconnus à partir des informations qu'ils fournissent, sur la base de l'avancement de leurs prestations et de l'engagement des coûts cliniques supportés dans le cadre des essais cliniques qu'ils gèrent. Les règlements des CRO se font sur la base des accords contractuels et peuvent différer de manière significative de l'engagement des coûts ou de la réalisation des prestations. Le cas échéant des charges constatées d'avance (cf. note 7.1.6) et/ou des factures non parvenues sont constatées.

Paiements fondés sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés clés, ainsi qu'aux membres du Conseil d'administration sous forme Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

Il a été procédé à l'attribution de 67 500 BSPCE au cours de l'exercice 2020.

Au titre de l'exercice 2020, la charge liée aux paiements en actions s'élève à 605.4 K€ (516K€ en 2019) et se décompose comme suit :

- 605.4 K€ au titre de l'exercice 2020 à passer sur les BSPCE attribués aux salariés, lequel montant est composé de :
  - 95.5 K€ au titre des BSPCE 2017 (pool 1)
  - 133.8 K€ au titre des PMI – BPSCE
  - 39.7 K€ au titre des CS – BSPCE 2019
  - 277.5 K€ au titre des DHS – BSPCE 2019
  - 58.9 K€ au titre des BSPCE 2020

Détail des titres donnant accès au capital au 31/12/2020

Types de titres	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE*	CS - BSPCE 2019*	DHS - BSPCE 2019*	BSPCE 2020
Date du CA ayant attribué les bons	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2018	13/06/2019	23/12/2019	16/07/2020
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €	7,24 €
Vesting	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	Conditionné à une IPO et à des fourchettes de prix / action lors de l'IPO	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la quatrième date d'anniversaire de l'attribution	- 3.750 BSPCE exerçable par année de présence à compter de l'attribution des bons, étant précisé que 100% des BSPCE seront exerçables par anticipation en cas de transaction majoritaire sur la société.	- un délai de présence de 3 ans est envisagé avec acquisition des droits d'exercice annuel par tiers et une accélération à 100% en cas de transaction majoritaire sur le capital de la société payée 100% en cash ou à hauteur des 2/3 dans les autres cas	un délai de présence de 3 ans est envisagé avec acquisition des droits d'exercice annuel par tiers
Durée de validité	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029	23/12/2029	31/08/2030
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2019	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000	90 000	0
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2020	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2020	4 350	62 000	16 000	40 000	15 000	90 000	67 500
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2020	**21 750**	**310 000**	**80 000**	**40 000**	**3 750**	**30 000**	**0**

La juste valeur des bons attribués a été évaluée par un expert indépendant selon la méthode Black-Scholes sur la base des hypothèses suivantes :

Principales données et hypohèses	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE*	CS - BSPCE 2019*	DHS - BSPCE 2019*	BSPCE 2020
Maturité	7 ans	7 ans	7 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
Iboxx EUR Non financial AAA	1,12%	1,23%	1,23%	1,11%	0,57%	0,77%	0,11%
Volatilité	35,43%	62,4%	60,8%	52,8%	63,3%	63,3%	65,3%
Prix du sous-jacent**	6,65 €	7,54 €	7,54 €	10,90 €	11,50 €	8,87 €	7,40 €
Prix d'exercice**	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €	7,24 €
Juste valeur de l'option**	**3,29 €**	**3,18 €**	**2,51 €**	**5,33 €**	**6,88 €**	**4,98 €**	**4,31 €**

** Les hypothèses par bon tiennent compte de la division du nominal des actions par 5 fin 2017, 1 bon attribué avant 2018 donne droit à 5 actions
*** Exercice de la totalité des bons en vigueur avant leur caducité

8.2.4 Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Gain de change	48	77
Revenus des VMP		53
Autres produits financiers	85	-
Pertes de change N-1		-51
Autres produits / (charges) financiers	**133**	**78**
Intérêts des empunts et avances conditionnées	-553	-28
Pertes de change N	-147	
Autres charges financières	-113	
Charges financières	**-813**	**-28**
Résultat financier	**-681**	**50**

L'augmentation des charges d'intérêt sur l'exercice 2020 est principalement liée au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI.

8.2.5 Impôts sur les résultats

CHARGES D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Impôts exigibles	29	
Impôts différés		
Charge d'impôt	**29**	**-**

Le rapprochement entre l'impôt sur les résultats figurant au compte de résultat et l'impôt théorique qui serait supporté sur la base du taux en vigueur en France s'analyse comme suit :

PREUVE D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	-14 846	-14 198
Impôts sur les bénéfices	-29	-
Résultat avant impôt	**-14 817**	**-14 198**
Taux d'impôt théorique	28,00%	28,00%
Produit d'impôt théorique	**4 149**	**3 975**
Déficit de l'exercice non activé	**-4 309**	-4 078
Crédits d'impôts	**381**	238
Impôts filiales intégrées globalement	**-29**	-
Effet d'impôt sur le retraitement IFRS 2	**-169**	-144
Autres	**6**	9
Charge nette d'impôt	**29**	**-**

Le montant en base des déficits reportables s'élève à 61,7 M€ au 31 décembre 2020. La société n'a pas constaté d'actif d'impôts différés au titre des déficits reportables et des différences temporelles.

8.2.6 Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-14 846	-14 198
Nombres d'actions ordinaires (autodétention exclue)	8 605 143	8 391 484
Résultat en euros par action	**-1,76**	**-1,74**
Résultat dilué en euros par action	**-1,76**	**-1,74**

Au 31/12/2020 le nombre d'actions d'auto-contrôle est de 14 001.

8.2.7 Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du Conseil d'Administration.

La société a créé une filiale aux US durant l'exercice 2020. Celle-ci est détenue à 100% par Advicenne S.A.

8.2.8 Rémunération des dirigeants

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

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (€)	Total au 31 décembre 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 31 décembre 2019	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président directeur général et des directeur généraux délégués	**1 408 526**	**975 515**	**481 811**	**1 276 147**	**861 851**	**414 296**

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.
(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

8.2.9 Honoraires des commissaires aux comptes et membres de leurs réseaux

	31 décembre 2020						31 décembre 2019					
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) HorsTaxe	KPMG		IMPLID		TOTAL		KPMG		IMPLID		TOTAL	
Audit												
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	61	72%	53	98%	114	82%	42	66%	42	88%	84	75%
Services autre que la certification des comptes	24	28%	1	2%	25	18%	22	34%	6	13%	28	25%
Honoraires commissaires aux comptes	**85**	**100%**	**54**	**100%**	**139**	**100%**	**64**	**100%**	**48**	**100%**	**112**	**100%**

8.2.10 Effectifs moyens

EFFECTIFS MOYENS	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Cadres	32	29
Employés	1	3
Effectifs moyens	**33**	**32**

9 ENGAGEMENTS FINANCIERS

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

Valeur des immobilisations données en garanties		

10 RISQUES

10.1 Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Il a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme. Il n'existe pas de covenants attachés aux emprunts.

Toutefois, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux.

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

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

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

Au 31 décembre 2020	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	4 550	8 589	382	13 521
Avance conditionnées	-	276	-	276
Dettes fiscales et sociales	1 017	-	-	1 017
Avances et acomptes reçus	-			-
Dettes Fournisseurs	4 434			4 434
Autres créditeurs	1 365			1 365
TOTAL	**11 366**	**8 865**	**382**	**20 613**

Au 31 décembre 2019	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	129	43	-	172
Avance conditionnées	-	83	193	276
Dettes fiscales et sociales	715	-	-	715
Avances et acomptes reçus	-			-
Dettes Fournisseurs	3 907			3 907
Autres créditeurs	712			712
TOTAL	**5 464**	**126**	**193**	**5 783**

Se référer à la note 4.3 « continuité d'exploitation » pour plus d'information sur l'horizon de liquidité de la société dans le cadre de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2020.

10.2 Risque de crédit

Le risque de crédit provient essentiellement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie et des créances clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont détenus par des banques et des institutions financières notées de A à A-1 (agence de notation Standard & Poor's).

10.3 Risque de change

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2020, mais n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture à moyen terme afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard des transactions effectuées en devises limitées pour l'heure aux coûts de l'étude clinique Arena 2 (ATRd aux US).

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité, notamment liée à l'activité aux Etats-Unis, ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques. Si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions en matière de couverture de fluctuation des taux de change efficaces à l'avenir, ses résultats pourraient en être altérés.

Annexe 5

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

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

Implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2020
Advicenne S.A.
22 rue de la Paix - 75002 Paris
Ce rapport contient 35 pages
Référence : L212-62

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

Implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : €.1.723.828,80

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2020

A l'Assemblée Générale de la société Advicenne S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et, notamment, nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans le paragraphe « continuité de l'exploitation » de la note « 3 – règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de point clé de l'audit à communiquer dans notre rapport.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-4, L.22-10-10 et L.22-10-9 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-9 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'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.22-10-11 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Advicenne S.A. par l'assemblée générale du 24 mai 2019 pour le cabinet KPMG S.A. et pour le cabinet Implid.

Au 31 décembre 2020, les cabinets KPMG S.A. et Implid étaient dans la 2ème année de leur mission sans interruption, dont respectivement chacun 2 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, le cabinet KPMG Audit Sud-Est, membre du réseau KPMG, était précédemment commissaire aux comptes de l'entité, de 2006 à 2018.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes,

Lyon, le 3 mai 2021

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Stéphane Devin
Associé

Lyon, le 3 mai 2021

Implid Audit

Alain Descoins
Associé

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

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2020
Advicenne S.A.
22 rue de la Paix - 75002 Paris
Ce rapport contient 64 pages
Référence : L212-63

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

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : €.1.723.828,80

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2020

A l'Assemblée Générale de la société Advicenne S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans les notes « 4.3 Continuité d'exploitation » et « 10.1 Risque de liquidité » de l'annexe des Etats Financiers consolidés.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Traitement comptable de l'emprunt BEI

Risque identifié

La note « 7.1.10 Passifs financiers » de l'annexe des Etats Financiers consolidés, expose que Advicenne a débloqué en juillet 2020 la première tranche de M€7,5 d'un emprunt maximal de M€20 accordé par la Banque Européenne d'Investissement sur cinq ans (« l'emprunt BEI »). Ce premier versement, ainsi que les intérêts capitalisés afférents devront être remboursés en 2025. Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La note « 7.1.10 Passifs financiers » de l'annexe des Etats Financiers consolidés, expose la méthode d'évaluation du passif financier au coût amorti relatif à l'Emprunt BEI. Dans ce cadre une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par la direction afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que le taux de pénétration du marché.

Nous avons considéré la détermination du TIE de l'emprunt BEI et des charges financières afférentes comme un point clé de notre audit compte tenu du montant significatif de ce prêt et de la méthode d'estimation du TIE qui repose très largement sur le jugement de la direction, s'agissant notamment des montants futurs estimés de redevances.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Dans le cadre de notre audit des comptes consolidés du groupe, nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance de la méthode et du calcul de l'évaluation du passif financier relatif à l'emprunt BEI au 31 décembre 2020, et des éléments justifiant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des redevances à payer. Dans ce cadre, nous avons :

- étudié le contrat d'emprunt signé entre la société et la BEI ;
- pris connaissance des hypothèses retenues par la direction afin d'estimer la projection du chiffre d'affaires sur laquelle portent les redevances retenues dans le calcul du TIE;
- recalculé, avec l'aide de nos experts, le taux d'intérêt effectif et examiné l'amortissement dans le temps de l'emprunt BEI.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Advicenne S.A. par l'assemblée générale du 24 mai 2019 pour le cabinet KPMG S.A. et pour le cabinet Implid.

Au 31 décembre 2020, les cabinets KPMG S.A. et Implid étaient dans la 2ème année de leur mission sans interruption, dont respectivement chacun 2 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, le cabinet KPMG Audit Sud-Est, membre du réseau KPMG, était précédemment commissaire aux comptes de l'entité, de 2006 à 2018.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime

suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n°537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes,

Lyon, le 3 mai 2021

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Stéphane Devin
Associé

Lyon, le 3 mai 2021

Implid Audit

Alain Descoins
Associé

KPMG Audit

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

implid Audit

79, Cours Vitton
69006 LYON

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

Siège social
22 rue de la Paix
75002 Paris

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Assemblée Générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

Siège social
22 rue de la Paix
75002 Paris

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'Assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

CONVENTIONS AUTORISEES ET CONCLUES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

En application de l'article L. 225.40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes conclues au cours de l'exercice écoulé qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Avec la société BELNOR bvba

Contrat de consultant portant sur la supervision et la coordination de la stratégie de lancement en Europe de l'ADV7103 pour une période de 3 mois à compter du 1er octobre 2020.

Ce contrat a été signé le 25 septembre 2020 avec la société BELNOR bvba dont Mme Hege HELLSTROM, administrateur de votre société, est directrice générale.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2020 s'élève à 27 000 €.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 24 septembre 2020.

En application de la loi, nous vous signalons que l'autorisation préalable donnée par le conseil d'administration ne comporte pas les motifs justifiant de l'intérêt de la convention pour la société prévus par l'article L. 225-38 du code de commerce.

Avec M. Luc-André GRANIER, administrateur de votre société

Rupture du contrat de travail de M. Luc-André GRANIER et versement des indemnités légales, contractuelles et transactionnelles pour un montant total de 248 000 € au cours de l'exercice 2020.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 30 avril 2020.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

CONVENTIONS APPROUVEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Nous avons par ailleurs été informés de l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions suivantes, déjà approuvées par l'Assemblée générale du 26 mai 2020, sur rapport spécial des commissaires aux comptes du 29 avril 2020.

Avec la société CEMAG CARE

Contrat de consultant signée le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, contrôlée par M. André ULMANN, directeur général de votre société.

Ce contrat de consultant, qui a pris effet le 13 mars 2020, portait sur des prestations de conseil en matière scientifique et opérationnelle, services distincts du mandat de directeur général de Monsieur André ULMANN

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2020 s'élève à 168 226 €.

Lyon, le 3 mai 2021

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit Département de KPMG S.A.	implid Audit
Stéphane Devin Associé	**Alain Descoins** Associé

Annexe 6

Honoraires des contrôleurs légaux des comptes et des membres de leur réseau

	31 décembre 2020						31 décembre 2019					
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) HorsTaxe	**KPMG**		**IMPLID**		**TOTAL**		**KPMG**		**IMPLID**		**TOTAL**	
Audit												
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	61	72%	53	98%	114	82%	42	66%	42	88%	84	75%
Services autre que la certification des comptes	24	28%	1	2%	25	18%	22	34%	6	13%	28	25%
Honoraires commissaires aux comptes	**85**	**100%**	**54**	**100%**	**139**	**100%**	**64**	**100%**	**48**	**100%**	**112**	**100%**

Société anonyme à conseil d'administration

au capital de 1 990 030,20 euros

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

R.C.S. Paris 497 587 089

Rapport financier semestriel

Exercice clos le 30 juin 2021

SOMMAIRE

I. RAPPORT SEMESTRIEL D'ACTIVITE – EXERCICE CLOS AU 30 JUIN 2021 4

1. Description de l'activité du groupe 4
2. Faits marquants du 1er semestre 2021 5
2.1. Eléments scientifiques 5
2.2. Eléments juridiques 5
2.3. Eléments financiers 5
2.4. Situation au regard de la crise sanitaire COVID-19 5
3. Événements importants survenus depuis la clôture du 1er semestre 2021 6
4. Activité du groupe au 1er semestre 2021 6
Les résultats semestriels du groupe selon les normes IFRS sont présentés ci-dessous : 6
4.1. Revenus 7
4.1.1. Chiffre d'affaires 7
4.1.2. Revenu des partenariats 7
4.1.3. Autres produits d l'activité 7
4.2. Dépenses opérationnelles 7
4.3. Résultat financier 8
5. Principaux risques et incertitudes pour le 2ème semestre 2021 8
5.1. Risques opérationnels 9
5.2. Risques liés à la crise sanitaire COVID-19 10
5.3. Risques de liquidité 10
6. Relations avec les parties liées 11
II. ETATS FINANCIERS CONSOLIDES SEMESTRIELS RESUMES AU 30 JUIN 2021 12
2.1. Continuité d'exploitation 12
3. Etats financiers 13
3.1. Tableau du bilan 13
3.2. Tableau du compte de résultat 14
3.3. Tableau de variation des capitaux propres 15
3.4. Tableau des flux de trésorerie 16
4. Principes et méthodes comptables significatives 17
4.1. Principes comptables 17
4.2. Recours à des estimations et jugements 18
4.3. Caractère saisonnier de l'activité 18
5. Informations sectorielles 18
6. Notes relatives au bilan et au compte de résultat 19
6.1. Notes sur le bilan 19

6.2. Notes sur le compte de résultat 23

III. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL 26

IV. RAPPORT D'EXAMEN LIMITE DES COMMISSAIRES AUX COMPTES 27

I. RAPPORT SEMESTRIEL D'ACTIVITE – exercice clos au 30 juin 2021

1. Description de l'activité du groupe

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines.

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves, notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques.

Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en œuvre les stratégies cliniques, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis. L'innovation passe également par la formulation et la galénique des candidats médicaments. Ces derniers sont formulés sous la forme de granules ou de comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé afin de faciliter leur administration aux patients de tous âges.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs pays européens. Le produit a fait l'objet d'un contrat de cession d'actif avec Primex Pharmaceuticals AG prévoyant 40 millions d'euros de revenus minimum sur une période de 7 ans, si l'ensemble des conditions sont atteintes.

Un deuxième produit, ADV7103 – Sibnayal™, a obtenu une AMM en mai 2021 dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd), une maladie chronique rare du rein. Advicenne prépare la commercialisation de Sibnayal en Europe au travers d'un ou de plusieurs partenariats commerciaux.

En parallèle de la recherche de partenaires commerciaux en vue du lancement commercial européen de Sibnayal dans l'ATRd, Advicenne poursuit le développement clinique de Sibnayal™ aux Etats-Unis et au Canada dans l'ATRd. En outre, le groupe prépare des essais cliniques dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie, tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

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

Advicenne est cotée sur Euronext Paris depuis 2017 et sur Euronext Bruxelles depuis 2019 en cotation croisée.

2. Faits marquants du 1er semestre 2021

2.1. Eléments scientifiques

Le 3 mai 2021, Advicenne a reçu **l'approbation de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'ADV7103 (Sibnayal™)**.
Cette autorisation fait d'ADV7103 le premier et le seul médicament homologué pour le traitement de l'ATRd chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus. Avec cette autorisation, le groupe a la possibilité de faire une différence significative pour les patients souffrant d'ATRd, classée comme une maladie orpheline ne touchant pas plus de 1 à 2 individus sur 10 000 en Europe.
L'autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne est valable dans tous les États membres de l'Union européenne, ainsi que dans les pays de l'Espace économique européen (EEE) (Islande, Liechtenstein et Norvège). L'autorisation de mise sur le marché dans l'ATRd en Europe pour Sibnayal™ est intervenue après que le groupe a décidé de retirer sa demande de désignation de médicament orphelin dans l'indication ATRd, ce afin d'accélérer la mise à disposition de Sibnayal™ aux patients.

Le 17 mai 2021, Advicenne a reçu un avis positif de la FDA sur la procédure d'approbation et l'Agence accepté le protocole modifié de l'étude de phase III pour son traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd).

2.2. Eléments juridiques

Le 3 mai 2021, Advicenne a annoncé des changements au sein de la direction pour soutenir sa commercialisation, avec notamment la nomination de Didier Laurens au poste de directeur général, en remplacement de Peter Meeus.

2.3. Eléments financiers

Le 23 juin 2021, Advicenne a levé environ 9,4 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé. Cette augmentation de capital a pour but de financer la poursuite du développement clinique de Sibnayal™ (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux du groupe.

2.4. Situation au regard de la crise sanitaire COVID-19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le Président de la République Française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative l'ensemble des activités économiques à travers le monde. Le groupe a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur

le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces événements n'empêchent pas le groupe de poursuivre ses activités.

3. Événements importants survenus depuis la clôture du 1er semestre 2021

Le 2 juillet 2021, Advicenne reçoit l'autorisation de commercialiser Sibnayal™ (ADV7103) au Royaume-Uni pour le traitement de l'ATRd.

4. Activité du groupe au 1er semestre 2021

Les résultats semestriels du groupe selon les normes IFRS sont présentés ci-dessous :

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Chiffre d'affaires	4.1.1.	1 364	1 096
Revenu des partenariats	4.1.2.	10	-
Autres produits de l'activité	4.1.3.	372	523
Produits des activités ordinaires		**1 746**	**1 619**
Coût de revient des ventes		-540	-426
Frais de recherche et développement	4.2.	-4 713	-4 567
Frais de commercialisation et de marketing	4.2.	-1 631	-2 009
Frais de structure et généraux	4.2.	-2 409	-2 332
Résultat opérationnel		**-7 547**	**-7 715**
Coût de l'endettement financier net	4.3.	-538	-28
Autres charges financières	4.3.		
Autres produits financiers	4.3.	82	47
Résultat avant impôt		**-8 003**	**-7 696**
Impôts sur les résultats		14	-
Résultat net consolidé		**-7 990**	**-7 696**
- dont part attribuable aux actionnaires d'Advicenne SA		-7 990	-7 696
- dont part revenant aux participations ne donnant pas le contrôle		-	-
Résultat par action (€/action)		-0,93	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)		-0,93	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net consolidé		**-7 990**	**-7 696**
Gains (et pertes) actuariels		50	30
Effet d'impôt			
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat		**50**	**30**
Résultat global de l'ensemble consolidé		**-7 940**	**-7 666**
Dont part attribuable au groupe		-7 940	-7 666
Dont part attribuable aux participations ne donnant pas le contrôle			-

4.1. Revenus

4.1.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du groupe provient des ventes de médicaments Levidcen® et Likozam®, sous licence de tiers, ainsi que des ventes de Sibnayal™, produit propriétaire développé par Advicenne. Sibnayal™ est vendu sous son nom commercial depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en mai 2021 et également sous un statut d'ATU de cohorte (ADV7103) en France depuis mars 2020 et sous différents programmes « d'accès anticipé » dans certains pays d'Europe.

Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens sont livrés chez eux. Les factures sont émises et le chiffre d'affaires est comptabilisé à ce moment.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé net des taxes pharmaceutiques et, le cas échéant, des reversements et remises aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

4.1.2. Revenu des partenariats

Les revenus des partenariats sont comptabilisés en fonction des termes contractuels. Pour les périodes décrites dans ce document, cela concerne uniquement le contrat Primex Pharmaceuticals AG pour Ozalin.

4.1.3. Autres produits d l'activité

Les autres produits de l'activité comprennent le crédit d'impôt recherche généré sur le premier semestre.

4.2. Dépenses opérationnelles

Les dépenses opérationnelles sont en légère baisse par rapport au premier semestre 2020 (-0,4%) principalement du fait de la réduction des dépenses d'essais cliniques de ADV7103 dans l'ATRd en lien avec l'obtention de l'AMM de ce dernier. Les frais marketing et commerciaux sont également en baisse. Enfin, les frais généraux sont en hausse et reflètent l'impact ponctuel de la réorganisation des activités désormais finalisée.

4.3. Résultat financier

Le résultat financier ressort en perte de 457 KEUR au 30 juin 2021 du fait de l'augmentation des charges d'intérêt sur le premier semestre 2021, principalement liées au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI.

Les informations relatives à l'emprunt BEI sont indiquées dans la note 6.2.4.

5. Principaux risques et incertitudes pour le 2ème semestre 2021

Les principaux risques et incertitudes auxquels le groupe pourrait être confronté dans les six mois restants de l'exercice sont, en complément des incertitudes liées à la crise sanitaire décrites ci-dessus, similaires à ceux détaillés au chapitre 3 « Facteurs de risques » du document d'enregistrement universel du groupe déposé le 22 décembre 2020 auprès de l'Autorité des Marchés Financiers et disponible sur son site internet (www.advicenne.com).

5.1. Risques opérationnels

Le risque majeur, inhérent à l'activité du groupe, est lié au fait que celui-ci ne peut garantir qu'il sera en mesure d'obtenir ou de conserver l'autorisation de fabriquer ou de commercialiser ses produits :

- en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, la mise sur le marché d'un médicament tel que ceux développés par le groupe doit être autorisée par une autorité de régulation. En Europe, Advicenne a obtenu deux AMM, l'une pour Ozalin en 2018, l'autre pour Sibnayal™ en 2021 ;

- bien que le groupe veille à respecter en permanence les bonnes pratiques, l'autorisation de mise sur le marché d'un des produits qu'elle développe pourrait être refusée ou retardée en fonction notamment des demandes des autorités réglementaires compétentes, des résultats d'essais cliniques ou encore de la règlementation applicable au développement et à la fabrication de produits-médicaments. A défaut d'obtention d'une telle autorisation, le groupe, ses partenaires et/ou ses sous-traitants ne pourraient fabriquer ou commercialiser les produits du groupe.

Le groupe doit également faire face aux autres risques importants suivants :

- le développement clinique des produits du groupe étant un processus long et coûteux, cette dernière ne peut garantir son issue et, en particulier, l'atteinte des objectifs cliniques, critères principaux et secondaires et/ou les délais de réalisation de nouvelles études,

- le groupe, ayant sous-traité en partie ses activités et externalisé en grande partie sa production, dépend de ses sous-traitants et ses partenaires pour la conduite des essais cliniques, la fabrication de ses lots cliniques et la fabrication de ses produits commercialisés. Le choix des sous-traitants et partenaires repose non seulement sur leurs compétences techniques, mais aussi sur leur capacité à assurer la livraison des produits ou services commandés, ainsi que leur situation financière,

- le groupe ne peut garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments, ceux-ci étant fixés par les autorités compétentes de chaque pays. Le groupe pourrait ainsi ne pas obtenir un prix à hauteur de ses aspirations pour un ou plusieurs de ses produits, et ceci dans un ou plusieurs marchés ciblés,

- une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 aurait un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'il mène, bien que cet impact soit difficile à évaluer en raison des grandes incertitudes entourant cette crise sanitaire et ses conséquences.

Le groupe a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

L'ensemble des risques auxquels le groupe peut être confronté figure dans le Document Universel d'Enregistrement en date du 22 décembre 2020, disponible sur le site web du groupe : www.advicenne.com.

5.2. Risques liés à la crise sanitaire COVID-19

Depuis fin janvier 2020, l'émergence et l'expansion du coronavirus couplées à la mise en place à compter du 17 mars 2020 par le président de la république française d'un confinement obligatoire ont affecté de manière significative toutes les activités économiques de notre pays. Le groupe a immédiatement réagi en adoptant toutes les mesures de sauvegarde à sa disposition afin de limiter au maximum les conséquences de cette crise sur ses capacités financières. Ces mesures sont reconsidérées très régulièrement au regard de l'évolution de l'état d'urgence sanitaire et de la capacité de l'entreprise à rouvrir son site dans le respect de la sécurité de ses salariés. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les impacts sur l'activité à venir qui dépendent notamment de la durée de cette crise, non estimable à ce jour.

Néanmoins, cette crise sanitaire a entraîné le décalage des deux essais cliniques de Phase III en cours. Des mesures ont été prises afin de réduire voire rattraper ces décalages, mais une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 pourrait avoir un impact sur l'activité du groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène. Nous considérons qu'au jour de l'arrêté des comptes, ces évènements n'empêchent pas le Groupe de poursuivre ses activités.

5.3. Risques de liquidité

Le groupe a procédé à la date d'arrêté des comptes, à une revue spécifique de son horizon de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'à fin 2022.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et sur les engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'initialisation du développement commercial de Sibnayal™ (ADV7103) sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US,
- la préparation de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe et aux Etats-Unis.

Les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement du groupe continueront à augmenter à mesure que cette dernière investira pour développer des produits existants et nouveaux. De même, le plan de développement des produits du groupe pourrait être modifié en raison de plusieurs facteurs dont celle-ci n'a pas connaissance à la date du présent rapport. Dans ces hypothèses, le groupe pourrait être amené à lever des fonds supplémentaires, par le biais en particulier :

- d'un appel au marché, ce qui entraînerait une dilution de la participation des actionnaires du groupe,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels le groupe pourrait être 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 le groupe n'était pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires en temps voulu, ses perspectives de croissance pourraient en être altérées, le cours de bourse de ses actions pourrait décliner et il pourrait notamment être amené à :

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

6. Relations avec les parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées au groupe, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans le groupe ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Les parties liées sont notamment les dirigeants et les membres du conseil d'administration.

Le groupe a créé une filiale aux Etats-Unis en mai 2020 : Advicenne Inc. Celle-ci est détenue à 100% par Advicenne S.A.

II. ETATS FINANCIERS CONSOLIDES SEMESTRIELS RESUMES AU 30 JUIN 2021

Advicenne est domiciliée en France. Le siège social du groupe est sis 22, rue de la Paix – 75002 Paris.

Les informations communiquées en annexe font partie intégrante des états financiers consolidés semestriels résumés du groupe au 30 juin 2021 arrêtés par le conseil d'administration le 28 septembre 2021.

2.1. Continuité d'exploitation

Le groupe a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 mois suivant la date de clôture semestrielle, avec un horizon de liquidité à fin 2022.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêté des présents comptes, et sur les engagements et prévisions d'engagements relatifs notamment à :

- l'initialisation du développement commercial de Sibnayal™ sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US,
- la préparation de l'étude clinique de phase III dans la cystinurie en Europe.

3. Etats financiers

3.1. Tableau du bilan

ACTIF *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Immobilisations incorporelles		184	38
Immobilisations corporelles	6.1.1.	2 723	2 785
Actifs financiers non courants		293	392
Actifs d'impôts différés		-	-
Autres actifs non courants		-	-
Total des actifs non courants		**3 200**	**3 215**
Stocks		375	735
Clients et comptes rattachés	6.1.2.	782	818
Actifs d'impôts exigibles	6.1.3.	1 773	1 406
Actifs financiers courants		-	-
Autres actifs courants	6.1.3.	1 261	1 059
Trésorerie et équivalents trésorerie	6.1.4.	16 733	16 771
Total des actifs courants		**20 925**	**20 789**
TOTAL DE L'ACTIF		**24 125**	**24 004**

PASSIF *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	31 décembre 2020
Capital social		1 990	1 724
Primes liées au capital		38 621	29 799
Réserves consolidées		-28 129	-13 404
Résultat net de la période		-7 990	-14 846
Réserves de conversion			
Total des capitaux propres		**4 491**	**3 272**
Provisions pour engagements envers les salariés		-	
Provisions non courantes		82	118
Passifs financiers non courants	6.1.6.	13 848	9 247
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs non courants		-	-
Total des passifs non courants		**13 930**	**9 366**
Provisions courantes		-	
Passifs financiers courants	6.1.6.	260	4 550
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1.7.	2 847	4 434
Produits constatés d'avance		-	-
Autres passifs courants	6.1.7.	2 598	2 383
Total des passifs courants		**5 705**	**11 367**
TOTAL DU PASSIF		**24 125**	**24 004**

3.2. Tableau du compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Chiffre d'affaires	4.1.1.	1 364	1 096
Revenu des partenariats	4.1.2.	10	-
Autres produits de l'activité	4.1.3.	372	523
Produits des activités ordinaires		**1 746**	**1 619**
Coût de revient des ventes		-540	-426
Frais de recherche et développement	4.2.	-4 713	-4 567
Frais de commercialisation et de marketing	4.2.	-1 631	-2 009
Frais de structure et généraux	4.2.	-2 409	-2 332
Résultat opérationnel		**-7 547**	**-7 715**
Coût de l'endettement financier net	4.3.	-538	-28
Autres charges financières	4.3.		
Autres produits financiers	4.3.	82	47
Résultat avant impôt		**-8 003**	**-7 696**
Impôts sur les résultats		14	-
Résultat net consolidé		**-7 990**	**-7 696**
- dont part attribuable aux actionnaires d'Advicenne SA		-7 990	-7 696
- dont part revenant aux participations ne donnant pas le contrôle		-	-
Résultat par action (€/action)		-0,93	-0,92
Résultat dilué par action (€/action)		-0,93	-0,92

ETAT DU RESULTAT GLOBAL *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net consolidé		**-7 990**	**-7 696**
Gains (et pertes) actuariels		50	30
Effet d'impôt			
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat		**50**	**30**
Résultat global de l'ensemble consolidé		**-7 940**	**-7 666**
Dont part attribuable au groupe		-7 940	-7 666
Dont part attribuable aux participations ne donnant pas le contrôle			-

3.3. Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES *(en milliers d'euros)*	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1er janvier 2020	**8 413 644**	**1 683**	**53 235**	**-38 197**	**16 721**
Résultat de la période				-7 696	-7 696
Autres éléments du résultat global, après impôts				30	30
Résultat global				**-7 666**	**-7 666**
Augmentation de capital	5 000	1	15		16
Autres			-24 057	24 057	
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				40	40
Paiements fondés sur des actions				314	314
Situation au 30 juin 2020	**8 418 644**	**1 684**	**29 193**	**-21 452**	**9 425**
Situation au 1er janvier 2021	**8 619 144**	**1 724**	**29 799**	**-28 249**	**3 272**
Résultat de la période				-7 990	-7 990
Autres éléments du résultat global, après impôts				50	50
Résultat global		**-**	**-**	**-7 940**	**-7 940**
Augmentation de capital	1 331 007	266	8 822		9 089
Autres variations				4	4
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				-99	-99
Paiements fondés sur des actions				164	164
Situation au 30 juin 2021	**9 950 151**	**1 990**	**38 621**	**-36 119**	**4 491**

3.4. Tableau des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE *(en milliers d'euros)*	Notes	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net de la période		-7 990	-7 696
Amortissements et provisions	6.1.1.	206	167
Paiement fondé sur des actions		164	314
Autres produits et charges calculés		-50	40
Coût de l'endettement financier net	6.2.4.	477	28
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	8	
Capacité d'autofinancement		**-7 185**	**-7 147**
Incidence de la variation des stocks		360	-64
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	6.1.2. / 6.1.3.	-331	588
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	6.1.6. / 6.1.7.	-1 371	894
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**-8 527**	**-5 729**
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	6.1.1.	-256	-433
Actions auto-détenues		-99	-40
Acquisition d'actifs financiers			-1
Cession d'actifs financiers		-104	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		**-459**	**-473**
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)		9 089	16
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.		7 500
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	6.1.6.	-140	-118
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		**8 948**	**7 398**
Variation de la trésorerie		**-38**	**1 197**
Trésorerie d'ouverture	6.1.4.	16 771	16 628
Trésorerie de clôture	6.1.4.	16 733	17 825

4. Principes et méthodes comptables significatives

4.1. Principes comptables

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers consolidés résumés du Groupe sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union européenne au 30 juin 2021.

Les états financiers consolidés semestriels résumés du groupe ont été préparés en conformité avec la norme IAS 34 - Information financière intermédiaire.

S'agissant de comptes résumés, ces états financiers n'incluent pas l'exhaustivité des informations requises pour une clôture annuelle, mais une sélection de notes explicatives. Ainsi, ils doivent être lus en relation avec les états financiers individuels annuels du groupe établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2020.

À l'exception des mentions ci-après, les principes et méthodes comptables utilisés pour la préparation des états financiers consolidés semestriels résumés sont identiques à ceux retenus pour les états financiers individuels du groupe établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2020.

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 30 juin 2021, n'ont pas eu d'impact significatif dans les résultats et la situation financière du groupe :

(*) Exercices ouverts à compter de cette date	Date d'application UE(*)
Modifications d'IFRS 4 – Prolongation de l'exemption temporaire d'IFRS 9	01/01/21
Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2	01/01/21

Par ailleurs, le groupe n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2022 ou postérieurement, étant précisé que le groupe analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur :

(*) Exercices ouverts à compter de cette date	Date d'application « IASB »(*)
Modifications d'IFRS 3 – Références au cadre conceptuel	01/01/22
Modifications d'IAS 37 – Contrats déficitaires - Coûts d'exécution d'un contrat	01/01/22
Améliorations annuelles - 2018-2020 (détail slide suivant)	01/01/22
Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel	01/01/22
Modifications d'IFRS 16 – Aménagements de loyers au-delà du 30 juin 2021	01/04/21
Modifications d'IAS 12 – Impôts différés liés aux actifs et passifs issus d'une transaction unique	01/01/23

Les normes et interprétations d'application facultative au 30 juin 2021 n'ont pas été appliquées par anticipation. Le groupe n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

4.2. Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions, les ventes sous ATU et le taux d'intérêt effectif de l'emprunt BEI.

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

4.3. Caractère saisonnier de l'activité

L'activité du groupe n'est pas considérée comme étant cyclique ou saisonnière.

5. Informations sectorielles

Le groupe a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

6. Notes relatives au bilan et au compte de résultat

6.1. Notes sur le bilan

6.1.1. Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES *(en milliers d'euros)*	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. en cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2019	**1 261**	**704**	**287**	**570**	**2 822**
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	**1 326**	**777**	**321**	**1 364**	**3 788**
Augmentations de l'exercice		9	12	80	100
Diminutions de l'exercice			-25		-25
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)			8		8
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Situation au 30 juin 2021	**1 326**	**786**	**316**	**1 444**	**3 872**

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES *(en milliers d'euros)*	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2019	**-119**	**-478**	**-108**	**-**	**-705**
Dotations de l'exercice		-100	-55		-155
Diminutions de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-154		-8		-162
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 31 décembre 2020	**-262**	**-578**	**-164**	**-**	**-1 003**
Dotations de l'exercice		-57	-26		-83
Diminutions de l'exercice			17		17
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-74		-6		-80
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Situation au 30 juin 2021	**-336**	**-635**	**-179**	**-**	**-1 149**

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES *(en milliers d'euros)*	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilsations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Au 31 décembre 2020	1 064	199	157	1 364	2 785
Au 30 juin 2021	990	151	138	1 444	2 723

6.1.2. Clients

CLIENTS ET COMPTES RATTACHES *(en milliers d'euros)*	Valeur brute	*Echu*	*Non échu*	Dépréciation	Valeur nette
Situation au 30 juin 2021	806	*129*	*677*	-23	782
Situation au 31 décembre 2020	835	*457*	*378*	-17	818

6.1.3. Actifs d'impôts et autres actifs courants

ACTIFS D'IMPOTS ET AUTRES ACTIFS COURANTS *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche	1 773	1 406
Sous-total	1 773	1 406
Créances fiscales (TVA,…)	345	559
Charges constatées d'avance	840	488
Débiteurs divers	76	12
Sous-total	1 261	1 059
Valeurs brutes	**3 034**	**2 464**
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	**3 034**	**2 464**

Le montant du CIR dans les comptes clos au 30 juin 2021 correspond essentiellement à 364 KEUR relatifs à l'estimation du produit à recevoir lié aux dépenses du premier semestre 2021, et à 1 406 KEUR de créances relatives à l'exercice 2020.

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2020 correspondait intégralement au CIR demandé au titre de l'exercice 2020. Le CIR à recevoir au titre de l'exercice 2020 n'a pas encore été encaissé.

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

6.1.4. Trésorerie et équivalents de trésorerie

TRESORERIE *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021	31 décembre 2020
Comptes bancaires courants	16 733	16 771
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**16 733**	**16 771**

6.1.5. Capital social

Au 30 juin 2021, le capital social a augmenté de 9 089 KEUR dont 9 052 KEUR issus de l'augmentation de capital du 23 juin 2021 et 37 KEUR de l'exercice de BSPCE et BSA sur la période.

Au 30 juin 2021, le capital social est composé de 9 950 151 actions ordinaires entièrement libérées et d'une valeur nominale unitaire de 0,20 EUR.

6.1.6. Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES *(en milliers d'euros)*	31 décembre 2019	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2020
Emprunts bancaires	43	7 821		159	8 023
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	1 005	102		-158	949
Dettes financières non courantes	**1 324**	**7 923**	**-**	**1**	**9 247**
Emprunts bancaires	129	4 300	-63	43	4 410
Avances conditionnées	0				0
Dettes financières IFRS 16	159	14	-191	158	140
Dettes financières courantes	**288**	**4 314**	**-254**	**201**	**4 550**
Total	**1 612**	**12 237**	**-254**	**202**	**13 797**

Echéancement	31 décembre 2020
Inférieur à un an	4 550
Compris entre un et cinq ans	8 865
Supérieur à cinq ans	382
Total	**13 797**

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES *(en milliers d'euros)*	31 décembre 2020	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30 juin 2021
Emprunts bancaires	8 023			4 669	12 692
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	949	8		-76	881
Passifs financiers non courants	**9 247**	**8**	**-**	**4 592**	**13 848**
Emprunts bancaires	4 410	319	-65	-4 544	119
Avances conditionnées					-
Dettes financières IFRS 16	140		-75	76	141
Passifs financiers courants	**4 550**	**319**	**-140**	**-4 468**	**260**
Total	**13 797**	**327**	**-140**	**124**	**14 108**

Echéancement	30 juin 2021
Inférieur à un an	260
Compris entre un et cinq ans	13 540
Supérieur à cinq ans	308
Total	**14 108**

Le 2 juillet 2019, la Banque Européenne d'Investissement (BEI) a accordé à Advicenne un prêt à taux fixe d'un montant global de 20 millions d'euros décomposé en 3 tranches, le tirage de chaque tranche étant conditionné. La première tranche a été tirée en juillet 2020 pour une valeur de 7,5 millions d'euros et sera remboursée en 2025, tout comme les intérêts capitalisés y afférents.

Advicenne s'est aussi engagé à payer des intérêts additionnels sous la forme de redevances indexées sur le chiffre d'affaires annuel consolidé réalisé pendant 9 ans à compter du 31 janvier 2021.

La méthode d'évaluation de l'emprunt BEI est celle du coût amorti. Dans ce cadre, une estimation des flux de trésorerie, incluant les redevances, est réalisée par la direction afin d'évaluer le taux d'intérêt effectif (TIE), en prenant en compte de la date prévisionnelle de première commercialisation de l'ADV7103, de la croissance attendue du chiffre d'affaires ainsi que du taux de pénétration du marché.

Les deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE), conclus pour 4,3 millions d'euros, ont quant à eux été prorogés d'une année, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement étalé sur 5 ans.

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

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021	31 décembre 2020
Dettes sociales	873	914
Dettes fiscales	99	104
Autres créditeurs	1 625	1 365
Sous-total	2 598	2 383
Dettes fournisseurs	2 847	4 434
TOTAL	**5 446**	**6 817**

Echéancement	30 juin 2021	31 décembre 2020
Inférieur à un an	5 446	6 817
Supérieur à un an	-	-
TOTAL	**5 446**	**6 817**

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 2,8 millions d'euros au 30 juin 2021, en recul de 1,6 million d'euros par rapport au 31 décembre 2020 en raison de l'évolution de l'activité.

6.1.8. Instruments financiers

(en milliers d'euros)	Catégories	30 juin 2021		31 décembre 2020	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	293	293	392	392
Clients et autres débiteurs	A	782	782	818	818
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	16 733	16 733	16 771	16 771
Total		**17 809**	**17 809**	**17 981**	**17 981**
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	13 848	13 848	9 247	9 247
Dettes financières courantes	C	260	260	4 550	4 550
Fournisseurs	C	2 847	2 847	4 434	4 434
Total		**16 955**	**16 955**	**18 231**	**18 231**

A - Actifs au coût amorti
B - Juste valeur par le résulat (hors dérivé)
C - Dettes au coût amorti

La valeur nette comptable des actifs et passifs financiers courants est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

6.2. Notes sur le compte de résultat

6.2.1. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021		30 juin 2020	
Union européenne	1 353	99%	1 096	100%
Reste du monde	11	1%	-	0%
Chiffre d'affaires	**1 364**	**100%**	**1 096**	**100%**

Le chiffre d'affaires est essentiellement réalisé par la commercialisation de Likozam et Levidcen, deux produits sous licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam est commercialisé sous un statut de post-ATU (post Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Fin 2018, Advicenne a enregistré ses premières ventes pour ADV7103, produit développé par le groupe, sous un statut d'ATU nominative en France et sous d'autres statuts spécifiques dans d'autres pays de l'espace Européen. L'AMM obtenue en mai 2021 permet de commercialiser le produit sous l'appellation Sibnayal depuis fin juin 2021.

6.2.2. Autres produits

Les revenus des partenariats et les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

AUTRES PRODUITS *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021		30 juin 2020	
Revenu des partenariats	10	3%	-	0%
Crédit Impôt Recherche	372	97%	523	100%
Autres produits	**383**	**100%**	**523**	**100%**

Le revenu des partenariats correspond aux redevances générées dans le cadre du contrat Primex avec Pharmaceuticals AG.

6.2.3. Détail des charges par nature

30 juin 2021 *(en milliers d'euros)*	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 576	457	856	2 889
Dotations nettes aux amortissements	85	7	138	230
Autre coûts externes	3 053	1 167	1 414	5 634
Total	**4 713**	**1 631**	**2 409**	**8 753**

30 juin 2020 *(en milliers d'euros)*	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	961	551	1 164	2 676
Dotations nettes aux amortissements	53		114	167
Autre coûts externes	3 553	1 458	1 054	6 065
Total	**4 567**	**2 009**	**2 332**	**8 908**

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 164 KEUR et 314 KEUR au titre, respectivement, des premiers semestres 2021 et 2020.

Les frais de recherche et développement sont principalement liés à l'avancement de deux études cliniques : ADV7103 dRTA aux USA et ADV7103 cystinurie en Europe.

6.2.4. Résultat financier

RESULTAT FINANCIER *(en milliers d'euros)*	30 juin 2021	30 juin 2020
Gain de change	22	38
Revenus des VMP		10
Autres produits financiers	61	
Autres produits / (charges) financiers	**84**	**48**
Intérêts des empunts et avances conditionnées	-538	-25
Pertes de change		-3
Autres charges financières	-1	-1
Charges financières	**-540**	**-29**
Résultat financier	**-457**	**19**

L'augmentation des charges d'intérêt sur le premier semestre 2021 est principalement liée au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI au cours du second trimestre 2020.

6.2.5. Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION	30 juin 2021	30 juin 2020
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en milliers d'euros)	-7 990	-7 696
Nombres d'actions ordinaires (autodétention exclue)	9 924 487	8 395 261
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 607 141	8 391 449
Résultat (en euros) par action	**-0,93**	**-0,92**

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

Au 30 juin 2021, le nombre d'actions d'auto-contrôle s'élève à 25 664.

6.2.6. Rémunération des principaux dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants du groupe sont le président du conseil d'administration, le directeur général et les directeurs généraux délégués.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS *(en euros)*	Total au 30 juin 2021	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 30 juin 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président, du directeur général et des directeur généraux délégués	**535 495**	**459 306**	**76 189**	**71 470**	**63 583**	**7 887**

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.
(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

III. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

« *J'atteste, à ma connaissance, que les comptes pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat du groupe, et que le rapport semestriel d'activité figurant en page 4 présente un tableau fidèle des événements important survenus pendant les 6 premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées et qu'il décrit les principaux risques et les principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice.* »

Fait à Paris, le 28 septembre 2021

Didier LAURENS
Directeur Général

IV. RAPPORT D'EXAMEN LIMITE DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

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

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2021

Période du 1er janvier au 30 juin 2021
Advicenne S.A.
22 rue de la Paix - 75002 Paris
Ce rapport contient 30 pages

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

Implid Audit

79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Siège social : 22 rue de la Paix - 75002 Paris
Capital social : €.1.990.030,20

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2021

Période du 1er janvier au 30 juin 2021

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L.451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Advicenne S.A., relatifs à la période du 1er janvier 2021 au 30 juin 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I – Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France.

Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II – Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Lyon, le 28 septembre 2021

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Stéphane Devin
Associé

Lyon, le 28 septembre 2021

Implid Audit

Associé