



Société anonyme au capital de 1.991.430,20 euros

Siège social : 262, rue du Faubourg Saint-Honoré, 75008 Paris

RCS Paris 497 587 089

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021

(incluant le rapport annuel 2021 et le rapport de gestion du Groupe 2021)



Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 29 avril 2022 auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »), en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n° 2017/1129 (le « **Règlement** »), sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement.

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

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

TABLE DES MATIERES

TABLES DE CONCORDANCE	10
TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT ANNUEL	10
TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION	10
➤ Note	14
1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	16
1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel.....	16
1.2 Déclaration des personnes responsables	16
1.3 Déclarations ou rapport d'experts.....	16
1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers	16
1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	16
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	17
2.1 Identité des contrôleurs légaux	17
2.2 Changement éventuel.....	17
3. FACTEURS DE RISQUES.....	18
3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire sur lequel intervient le Groupe et à la mise en œuvre de sa stratégie.....	20
3.1.1 Le Groupe ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.	20
3.1.2 Il est possible que le Groupe n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et qu'une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») soit conditionnée.	21
3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....	23
3.2 Risques liés à l'activité du Groupe	23
3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits	23
3.2.2 Le Groupe pourrait être amené à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.	25
3.2.3 Les produits du Groupe pourraient ne pas être acceptés par le marché.	25
3.2.4 Le Groupe pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.	25
3.2.5 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par le Groupe.....	26
3.2.6 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	27
3.2.7 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle du Groupe est incertaine et peut être violée par des tiers.	28
3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance du Groupe	30
3.3.1 Le Groupe dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques et de ses produits commercialisés	30

3.3.2	Le Groupe est dépendant de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et à la production de ses futurs produits.	31
3.3.3	Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont il aura besoin pour son développement.	32
3.3.4	Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	32
3.3.5	Le Groupe dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'il sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'il développe	33
3.3.6	Le Groupe dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques .	34
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits du Groupe qu'il pourrait ne pas être en mesure d'enrichir	35
3.4	Risques financiers	35
3.4.1	Risque de liquidité	35
3.4.2	Risques liés aux pertes historiques et futures	36
3.4.3	Risque de dilution	37
3.4.4	Risques liés au crédit d'impôt recherche	37
3.4.5	Risques liés à la crise de la COVID-19	38
3.4.6	Risques liés à la crise ukrainienne	38
3.5	Assurances et couverture de risques	38
3.6	Procédure de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par le Groupe relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.....	39
3.7	Faits marquants et litiges	40
4.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	41
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société.....	41
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société	41
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	41
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités	41
5.	APERCU DES ACTIVITES	42
5.1	Principales activités	42
5.1.1	Développement des produits thérapeutiques.....	42
5.1.2	Sibnaya® (ADV7103)	45
5.1.3	Commercialisation des médicaments dont Sibnaya®	65
5.2	Principaux marchés.....	67
5.2.1	Les médicaments pédiatriques.....	67
5.2.2	Les médicaments orphelins.....	71
5.2.3	La néphrologie	72
5.2.4	La neurologie	77
5.2.5	Priorité en matière d'aires thérapeutiques.....	84
5.3	Evénements importants dans le développement des activités du Groupe.....	84
5.4	Stratégie et objectifs	87
5.5	Dépendance du Groupe.....	88
5.5.1	Brevets et demandes de brevets.....	88
5.6	Indicateurs du positionnement concurrentiel.....	91
5.7	Investissements	92
5.7.1	Investissements réalisés en 2021 et aux cours des deux derniers exercices	92
5.7.2	Investissements en cours et futurs	93
5.7.3	Questions environnementales	93

6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	94
6.1	Description sommaire du Groupe	94
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	94
6.3	Prises de participations - succursales – aliénation croisées	94
7.	EXAMEN DE la situation financière et du resultat	95
7.1	Situation financière	95
7.1.1	Evolution et activités de la Société	95
7.1.2	Les indicateurs-clés de performance	96
7.1.3	Evolution future probable des activités de la Société	97
7.2	Résultats d'exploitation	97
7.2.1	Facteurs importants influant sensiblement le résultat d'exploitation de la Société	97
7.2.2	Formation du résultat net.....	98
8.	Tresorerie et capitaux.....	101
8.1	Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement	101
8.1.1	Financement par le capital	101
8.1.2	Financement par avances remboursables et subventions	102
8.1.3	Financement par le crédit d'impôt recherche	103
8.1.4	Financement par emprunt	103
8.1.5	Engagement hors bilan au 31 décembre 2021	104
8.2	Flux de trésorerie	104
8.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	104
8.2.2	Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement.....	105
8.2.3	Flux de trésorerie liés aux opérations de financement.....	105
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société	106
8.4	Restriction à l'utilisation des capitaux.....	107
8.5	Sources de financement nécessaires à l'avenir	107
9.	Environnement réglementaire.....	109
9.1	Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques	109
9.1.1	Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne	110
9.1.2	Cadre réglementaire aux Etats-Unis	111
9.2	Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments	113
9.2.1	France et Europe	114
9.2.2	Contexte aux Etats-Unis.....	116
10.	informations sur les tendances	118
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice.....	118
10.2	Evénements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société	118
11.	Prévisions ou estimations du bénéfice.....	119
12.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale.....	120
12.1	Dirigeants et administrateurs	120
12.1.1	Direction et Conseil d'Administration.....	120

12.1.2	Autres mandats sociaux	129
12.1.3	Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration	129
12.1.4	Biographies sommaires des membres de la direction et du Conseil d'Administration	130
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	135
13.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	137
13.1	Rémunérations versées et avantages en nature	137
13.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	157
13.3	Opérations sur titres de dirigeants	157
14.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	158
14.1	Composition et fonctionnement du Conseil d'Administration – date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction	158
14.1.1	Composition du Conseil d'Administration	158
14.1.2	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'Administration	159
14.1.3	Président du Conseil d'Administration.....	161
14.1.4	Fonctionnement de la Direction Générale.....	161
14.2	Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société.....	161
14.3	Informations sur les comités spécialisés.....	162
14.3.1	Comité d'audit.....	162
14.3.2	Comité des nominations et des rémunérations	164
14.4	Gouvernement d'entreprise	167
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	169
14.6	Rapport du Conseil d'Administration sur le gouvernement d'entreprise	170
15.	SALARIES	172
15.1	Ressources humaines	172
15.1.1	Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel	172
15.1.2	Nombre et répartition des effectifs	172
15.1.3	Représentation du personnel	173
15.1.4	Politique en matière de représentation équilibrée hommes -femmes et de diversité au sein de la Société	173
15.2	Participations et stock-options des mandataires sociaux	173
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	174
16.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	176
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société	176
16.2	Existence de droits de vote différents	176
16.3	Contrôle direct ou indirect de la Société.....	177
16.4	Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle.....	177
17.	Transactions avec des parties liées.....	178
17.1	Détail des transactions avec les parties liées	178

17.2	Rapports des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	178
18.	INFORMATIONS FINANCIERES concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur	184
18.1	Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	184
18.1.1	Compte de résultat et Etat du résultat global	184
18.1.2	Etat de la situation financière : actif.....	185
18.1.3	Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	185
18.1.4	Etat des flux de trésorerie.....	186
18.1.5	Tableau de variation des capitaux propres	187
1.	DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	188
2.	FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE.....	189
2.1	Faits marquants de l'exercice 2021	189
2.2	Evénements postérieurs à la clôture	189
3.	METHODE DE CONSOLIDATION	190
4.	BASE DE PREPARATION DES COMPTES.....	190
4.1	Référentiel IFRS	190
5.	METHODES ET REGLES D'EVALUATION	192
5.1	Recherche et développement – Travaux de recherche et développement réalisés en interne	192
5.2	Autres immobilisations incorporelles	192
5.3	Immobilisations corporelles	193
5.4	Contrats de location.....	193
5.5	Pertes de valeur des actifs immobilisés	193
5.6	Actifs financiers.....	194
5.7	Stocks 194	
5.8	Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	194
5.9	Provisions	195
5.10	Passifs financiers	195
5.11	Avantages du personnel.....	196
5.12	Paiements fondés sur des actions.....	196
5.13	Produits des activités ordinaires	197
5.14	Autres produits de l'activité	197
5.15	Résultat financier.....	197
5.16	Monnaies étrangères	198
5.17	Impôt sur les résultats.....	198
5.18	Résultat par action	199
5.19	Tableau de flux de trésorerie	199
5.20	Information sectorielle.....	199
5.21	Evaluation de la juste valeur.....	200

6 INFORMATIONS SECTORIELLES	200
6.1 Informations par zone géographique	200
7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN	201
7.1.1 Immobilisations incorporelles	201
7.1.2 Immobilisations corporelles	202
7.1.3 Actifs financiers non courants & courants.....	202
7.1.4 Stocks et en-cours	203
7.1.5 Clients.....	203
7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants.....	203
7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie.....	204
7.1.8 Provisions pour risques et charges.....	204
7.1.9 Retraite – Avantages dus au personnel.....	204
7.1.10 Passifs financiers.....	206
7.1.11 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs.....	208
7.1.12 Instruments financiers	208
8 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE ET DU RESULTAT GLOBAL.....	209
8.1. Notes sur l'état des flux de trésorerie	209
8.2. Notes sur le compte de résultat.....	209
8.2.1 Chiffre d'affaires	209
8.2.2 Autres produits de l'activité.....	210
8.2.3 Détails des charges par nature	210
8.2.4 Résultat financier.....	213
8.2.5 Impôts sur les résultats.....	213
9. ENGAGEMENTS FINANCIERS.....	216
10. RISQUES	216
10.1 Risque de liquidité.....	216
10.2 Risque de crédit	218
10.3 Risque de change.....	218
10.4 Risques climatiques.....	219
18.3 Audit des informations financières annuelles historiques	220
18.3.1 Audit indépendant : rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2021	220
18.3.2 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux	225
18.3.3 Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers	225
18.4 Informations financières pro-format.....	225
18.5 Politique en matière de dividendes	225
18.5.1 Description de la politique en matière de dividendes.....	225
18.5.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et 2021	225

18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage.....	225
18.7	Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	225
18.8	Autres informations (tableau des résultats financiers, délais de paiements, montant des prêts inter-entreprises, charges non fiscalement déductibles)	226
18.8.1	Tableau des résultats financiers de la Société au cours de chacun des cinq derniers exercices.....	226
18.8.2	Délais de paiement clients et fournisseurs.....	226
18.8.3	Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3 bis du code monétaire et financier	227
18.8.4	Charges fiscalement non déductibles et charges réintégrées suite à un redressement fiscal.....	227
19.	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.....	228
19.1	Capital social	228
19.1.1	Montant du capital social	228
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital.....	228
19.1.3	Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière	228
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription.....	231
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	237
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	249
19.1.7	Historique du capital social.....	249
19.1.8	Existence de nantissements.....	252
19.2	Acte constitutif et statuts	252
19.2.1	Objet social (article 3 des statuts)	252
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions.....	252
19.2.3	Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.....	253
20.	CONTRATS IMPORTANTS	254
20.1	Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209	256
20.2	Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait.....	257
20.2.1	Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG.....	257
20.2.2	Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016	259
20.3	Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service	260
20.3.1	Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services.....	260
20.3.2	Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm.....	261
20.3.3	Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg.....	261
20.4	Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société.....	262
20.4.1	Caractéristiques financières du Prêt	262
20.4.2	Engagements pris au titre du Prêt.....	262

20.4.3	Remboursement anticipé du Prêt.....	263
20.4.4	Rémunération complémentaire	263
20.5	Prêt Garanti par l'Etat entre BPI France et la Société et BNP Paribas et la Société.....	263
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES	265
22.	GLOSSAIRE.....	266
23.	ANNEXES	268
23.1	Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	268
23.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	291

TABLES DE CONCORDANCE

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT ANNUEL

Informations requises du Rapport annuel (articles 4.2.1 et 4.2.3. des Règles de Marché Euronext Growth)	Renvois au document d'enregistrement universel
1. COMPTES ANNUELS 2021	Annexe – Comptes sociaux
2. RAPPORTS DES COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2021	Annexe – Comptes sociaux
3. COMPTES CONSOLIDES IFRS 2021 ET RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES Y AFFÉRENTS	18.1 - 18.3
4. RAPPORT DE GESTION	
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, du résultat et de la situation financière de la Société et de celle du Groupe qu'elle consolide, ainsi qu'une description de ses principaux risques et incertitudes	3 – 7 – 8 – 10 – 11
Informations relatives au bilan du fonctionnement du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice	19.1.3
Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	14.6
5. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES	17

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION

N°	Éléments requis	Textes de référence	Renvois au document d'enregistrement universel
1.	<i>Situation et activité du groupe</i>		
1.1	Situation de la société durant l'exercice écoulé et analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et du groupe, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires	Articles <u>L. 225-100-1, I., 1°</u> , <u>L. 232-1, II</u> , <u>L. 233-6</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	3 – 5 – 7 – 8 – 10 – 11
1.2	Indicateurs clefs de performance de nature financière	Article <u>L. 225-100-1, L. 2°</u> du code de commerce	7 – 8 – 10 – 11
1.3	Indicateurs clefs de performance de nature non financière ayant trait à l'activité spécifique de la société et du groupe, notamment les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Article <u>L. 225-100-1, L. 2°</u> du code de commerce	15.1
1.4	Événements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date à laquelle le Rapport de gestion est établi	Articles <u>L. 232-1, II</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	10.2
1.5	Identité des principaux actionnaires et détenteurs des droits de vote aux assemblées générales, et modifications intervenues au cours de l'exercice	Article <u>L. 233-13</u> du code de commerce	16.1
1.6	Succursales existantes	Article <u>L. 232-1, II</u> , du code de commerce	N/A

1.7 Activités et résultats des filiales et participations détenues par la Société	Article <u>L. 233-6 al. 2</u> du code de commerce	5- 6 – 7 – 8
1.8 Prises de participation significatives dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français	Article <u>L. 233-6 al. 1</u> du code de commerce	N/A
1.9 Aliénations de participations croisées	Articles <u>L. 233-29, L. 233-30 et R. 233-19</u> du code de commerce	N/A
1.10 Évolution prévisible de la situation de la société et du groupe et perspectives d'avenir	Articles <u>L. 232-1, II</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	7.1.3 – 8.5 – 10 – 11
1.11 Activités en matière de recherche et de développement	Articles <u>L. 232-1, II</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	5.1 – 5.3 – 5.4
1.12 Tableau faisant apparaître les résultats de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices	Article <u>R. 225-102</u> du code de commerce	18.8.1
1.13 Informations sur les délais de paiement des fournisseurs et des clients	Articles <u>L. 441-14</u> et <u>D. 441-6</u> du code de commerce	18.8.2
1.14 Montant des prêts interentreprises consentis et déclaration du commissaire aux comptes	Articles <u>L. 511-6</u> et <u>R. 511-2-1-3</u> du code monétaire et financier	18.8.3

2. **Contrôle interne et gestion des risques**

2.1 Description des principaux risques et incertitudes auxquels la société est confrontée	Article <u>L. 225-100-1, I., 3°</u> du code de commerce	3
2.2 Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et la présentation des mesures que prend l'entreprise pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité	Article L. 22-10-35, 1° du code de commerce	5.7.3.
2.3 Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place, par la société et par le groupe, relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Article L. 22-10-35 2° du code de commerce	3.6
2.4 Indications sur les objectifs et la politique concernant la couverture de chaque catégorie principale de transactions et sur l'exposition aux risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie, ce qui inclut l'utilisation des instruments financiers	Article <u>L. 225-100-1., 4°</u> du code de commerce	3.5
2.5 Dispositif anti-corruption	Loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016 dite « Sapin 2 »	N/A
2.6 Plan de vigilance et compte-rendu de sa mise en œuvre effective	Article <u>L. 225-102-4</u> du code de commerce	N/A

3. Rapport sur le gouvernement d'entreprise (pouvant être joint au rapport de gestion plutôt que présenté au sein d'une section spécifique du rapport de gestion, conformément à l'article [L.225-37, dernier alinéa](#) du code de commerce)

Informations sur les rémunérations ¹		
3.1 Attribution et conservation des options par les mandataires sociaux	Article L. 225-185 du code de commerce	14.6
3.2 Attribution et conservation d'actions gratuites aux dirigeants mandataires sociaux	Articles L. 225-197-1 du code de commerce	14.6
Informations sur la gouvernance		
3.3 Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun des mandataires durant l'exercice	Article L. 225-37-4, 1° du code de commerce	12.1 – 14.6
3.4 Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale	Article L. 225-37-4, 2° du code de commerce	14.6
3.5 Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentations de capital	Article L. 225-37-4, 3° du code de commerce	14.6
3.6 Modalités d'exercice de la direction générale	Article L. 225-37-4, 4° du code de commerce	14.6

4. Actionnariat et capital

4.1 Structure, évolution du capital de la Société et franchissement des seuils	Article L. 233-13 du code de commerce	16 – 19
4.2 Acquisition et cession par la Société de ses propres actions	Articles L. 225-211 et R. 225-160 du code de commerce	19.1.3
4.3 État de la participation des salariés au capital social au dernier jour de l'exercice (proportion du capital représentée)	Article L. 225-102, alinéa 1er du code de commerce	15.3
4.4 Mention des ajustements éventuels pour les titres donnant accès au capital en cas de rachats d'actions ou d'opérations financières	Articles R. 228-90 et R. 228-91 du code de commerce	19.1.4.3
4.5 Informations sur les opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société	Article L. 621-18-2 du code monétaire et financier	13.3
4.6 Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents	Article 243 bis du code général des impôts	18.4.2

5. Déclaration de performance extra-financière (DPEF) [non applicable car la Société ne remplit pas les critères de minimum de total du bilan ou de CA net et d'effectif moyen de salariés permanents employés au cours de l'exercice -]

¹ Les articles [L.22-10-8](#) et [L.22-10-9](#) du Code de commerce sont applicables aux sociétés cotées sur un marché réglementé et de ce fait non applicables à la Société.

6. Autres informations

6.1 Informations fiscales complémentaires (charges non déductibles fiscalement)	Articles <u>223 quater</u> et <u>223 quinquies</u> du code général des impôts	18.8.3
6.2 Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles	<u>Article L. 464-2</u> du code de commerce	N/A

➤ Note

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

- le terme « **Document d'Enregistrement Universel** » désigne le présent document d'enregistrement universel ;
- le terme « **Document d'Enregistrement Universel 2020** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 6 décembre 2021 sous le numéro D.21-0962 ;
- le terme « **Document d'Enregistrement Universel 2019** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 décembre 2020 sous le numéro D.20-1017 ;
- les termes la « **Société** » ou « **Advicenne** » désignent la société Advicenne, société anonyme dont le siège social est situé 262, rue du Faubourg Saint-Honoré, 75008 Paris immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 497 587 089 ;
- le terme le « **Groupe** » désigne le groupe de sociétés constitué par la Société et sa filiale, Advicenne Inc., dont le principal établissement est situé 874 Walker Road, Suite C, City of Dover, County of Kent, 19904 Etats-Unis d'Amérique, immatriculée dans l'Etat du Delaware.

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

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

- les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1 et 18.3 du Document d'Enregistrement Universel 2019 ;
- les comptes individuels et consolidés établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1 et 18.3 du Document d'Enregistrement Universel 2020.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'Enregistrement Universel contient, notamment au chapitre 5 « *Aperçu des activités* », des informations relatives aux marchés du Groupe et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

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

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 3 « *Facteurs de risques* » du Document d'Enregistrement Universel avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du Document d'Enregistrement Universel, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

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

1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel

Monsieur Didier Laurens, Directeur Général.

1.2 Déclaration des personnes responsables

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

J'atteste que, à ma connaissance, 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 au sein du présent Document d'Enregistrement Universel présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Fait à Paris
Le 29 avril 2022

Didier Laurens
Directeur Général

1.3 Déclarations ou rapport d'experts

Néant.

1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers

Néant.

1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente

Le Document d'Enregistrement Universel a été déposé auprès de l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

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

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Identité des contrôleurs légaux

Commissaires aux comptes titulaires

KPMG SA

représenté par Stéphane Devin, associé

51, Rue Saint Cyr, 69338 LYON cedex

Date de début du premier mandat : 23 avril 2007

Date du dernier renouvellement : 24 mai 2019

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

implid Audit (anciennement SEGECO Audit)

représenté par Alain Descoins, associé

79, cours Vitton, 69006 LYON

Date de début du premier mandat : 24 mai 2019

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

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

2.2 Changement éventuel

Néant.

3. FACTEURS DE RISQUES

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

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

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

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

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

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

3.3.5	Le Groupe dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'il sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'il développe.	Faible	Modéré
3.3.6	Le Groupe dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques	Elevé	Modéré
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits du Groupe qu'il pourrait ne pas être en mesure d'enrichir.	Modéré	Faible
3.4.	Risques financiers		
3.4.1	Risque de liquidité.	Elevé	Elevé
3.4.2	Risque de dilution.	Elevé	Elevé
3.4.3	Risques liés aux pertes historiques et futures.	Elevé	Modéré
3.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche.	Faible	Modéré
3.4.5	Risques liés à la crise de la COVID-19.	Modéré	Faible
3.4.6	Risques liés à la crise ukrainienne	Faible	Faible

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

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

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Le prix accepté pour le remboursement des produits du Groupe fera ainsi l'objet de négociations avec les autorités compétentes, pays par pays, au vu des résultats cliniques obtenus pour chacun des produits concernés. De plus, en France après l'obtention par la Société de l'AMM, la commercialisation du médicament entre 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 médicament soit prise, la Société est autorisée à commercialiser ce médicament à un prix qu'elle fixe librement. Néanmoins, si le prix de remboursement définitivement retenu par les autorités réglementaires s'avérait inférieur au prix arrêté par la Société, cette dernière

serait alors tenue de rembourser la différence qui, en fonction du prix définitif et du délai d'obtention de la décision, pourrait s'avérer conséquente.

En France, SibnayaTM a obtenu une ASMR de niveau IV et un taux de remboursement de 65%. La Société est en négociation avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour déterminer le prix de prise en charge par l'assurance maladie. A la date du présent document, les discussions se poursuivent.

Au Royaume-Uni, le National Health Service (NHS) a déterminé le prix maximal du Sibnaya[®] et le Groupe a déposé un dossier afin d'obtenir le remboursement de sa spécialité tant auprès du National Institute for Clinical Excellence (NICE). La démarche a également été faite auprès du Scottish Medicines Consortium (SMC) en Ecosse.

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'il sera en mesure d'obtenir voir de maintenir pour tous les pays dans lesquels il 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'il développe des prix commercialement viables, lui permettant de générer des profits, dépend également de nombreux autres facteurs, dont le coût de revient du médicament, ses caractéristiques par rapport à celles des produits concurrents, les prix des produits concurrents, l'existence de produits génériques et le type de maladie traitée par le médicament.

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

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

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

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

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le Groupe a obtenu une AMM en Europe pour Levidcen[®], Ozalin, un médicament en neurologie commercialisé par la société Primex Pharmaceuticals, et Sibnaya[®] (ADV7103) dans le domaine de la néphrologie. Le Groupe poursuit le développement de ADV7103 en vue d'obtenir une AMM en Amérique du Nord ainsi que dans de nouvelles indications.

La Société a également obtenu l'autorisation de la Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), l'agence britannique du médicament et des produits de santé, de commercialiser Sibnaya[®] au Royaume-Uni, pour le traitement de l'ATRd.

Enfin, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a accepté le protocole modifié de l'essai pivot de phase III, mené par la Société aux États-Unis, sur Sibnaya® pour le traitement de l'ATRd.

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

Une AMM peut notamment être refusée ou retardée si :

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

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

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

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

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

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

3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

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

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

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, 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 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 du Groupe. Pour chaque étude, le Groupe se conforme aux recommandations et aux bonnes pratiques cliniques.

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

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

3.2 Risques liés à l'activité du Groupe

3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

Le Groupe s'est engagé 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 du Groupe repose notamment sur le succès des essais cliniques de son médicament, Sibnaya (ADV7103) en cours en Amérique du Nord, puis sur l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ce produit.

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

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

Le Groupe ne peut garantir que les résultats des études cliniques ayant conduit à l'AMM de Sibnaya en Europe soient confirmés lors des essais en cours aux Etats-Unis. En effet, les essais cliniques peuvent, à la demande de chaque autorité réglementaire, être réalisés différemment et peuvent être difficiles à mettre en place (détermination du profil adéquat, recrutement et fidélisation à chaque stade des essais des patients les plus pertinents dans un calendrier compatible avec les moyens financiers de la Société). De façon similaire, tout changement apporté au protocole d'un essai (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 vue de la sécurité ou l'efficacité du candidat-médicament. Elles peuvent également refuser que le Groupe s'appuie sur des résultats obtenus dans d'autres essais cliniques, sur d'autres candidat-médicaments ayant le même profil, ou dans d'autres pays pour accélérer son programme d'essais. Tout refus ou décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement des produits concernés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La désignation de médicament orphelin permet de bénéficier d'une période de commercialisation exclusive. L'objectif de cet avantage est de compenser la faible taille du marché concerné, compte-tenu du faible nombre de patients atteints. Il se pourrait néanmoins que le produit soit prescrit pour des indications autres que celle initialement visée ou, le cas échéant, d'autres maladies orphelines pour lesquelles il aurait reçu le statut de médicament orphelin. Au cas où ces ventes « hors indication » 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 valide 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'il développe, il en résulterait une possible perte de la valeur économique du candidat-médicament concerné ce qui pourrait remettre en cause sa rentabilité. Un tel événement aurait un effet défavorable significatif sur les activités du Groupe, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

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

Le Groupe a demandé à bénéficier du statut de médicament orphelin pour son candidat-médicaments ADV7103 aux Etats-Unis (voir la section 5.1.2 du Document d'Enregistrement Universel).

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

Malgré l'absence actuelle de concurrents significatifs identifiés, notamment en Europe et aux Etats-Unis, le potentiel de développement et de croissance 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 importante que celle du Groupe.

Le Groupe considère que son médicament, Sibnaya (ADV7103) constitue une solution thérapeutique 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, le Groupe ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes, ou que ses concurrents ne lui seront pas préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients. Afin de limiter ce risque dans la mesure du possible, les partenaires et employés jugés clés par le Groupe sont soumis à un engagement de confidentialité et/ou à une clause de non-concurrence.

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

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

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

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

Bien que le Groupe n'ait fait l'objet d'aucune action en responsabilité ou autre plainte liée à la mise en œuvre de sa technologie ou à l'utilisation de ses produits à ce jour, il ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle (voir la section 3.5 « Assurances et couverture des risques » du Document d'Enregistrement Universel) ou celle de ses partenaires soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre lui 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 lui-même ou si ses partenaires et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou si le Groupe n'était pas en mesure de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence

d'affecter gravement la commercialisation des produits du Groupe et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

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

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel le Groupe opère, le droit des brevets varie selon les pays et est en constante évolution. Il existe donc des incertitudes dans ce domaine. Le succès du Groupe 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'il est autorisé à exploiter dans le cadre de ses activités. Si un ou plusieurs brevets ou marques couvrant une technologie, un procédé de fabrication ou un produit devaient être invalidés ou jugés inapplicables ou si le savoir-faire donné en licence au Groupe venait à être divulgué, le développement et la commercialisation de la technologie ou du produit concerné pourraient être directement affectés ou interrompus.

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

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

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

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- le Groupe ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'il rencontre des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle futurs ;
- les droits de propriété intellectuelle du Groupe soient contestés et considérés comme non valables ou que le Groupe ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit ni la validité ni l'opposabilité, des tiers pouvant mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété

intellectuelle du Groupe, protéger ses secrets commerciaux, son savoir-faire ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, influencer négativement sur le résultat et la situation financière du Groupe et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents du Groupe pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits du Groupe sur des brevets délivrés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence ;

- il existe des droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre du Groupe;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger le Groupe contre les risques liés à la contrefaçon ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine pharmaceutique par les trois grands offices de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il subsiste des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications des brevets, cette question relevant encore souvent du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement du Groupe 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 celui-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 il 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 des droits de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs employés. S'agissant de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder l'exclusivité d'exploitation au Groupe selon des modalités jugées acceptables par celui-ci.

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

- cesser de vendre ou d'utiliser certains de ses produits ou technologies ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle de tiers à des conditions onéreuses ;
ou
- revoir la conception de certains de ses produits/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de

propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer long et coûteux, et pourrait affecter les efforts de commercialisation des produits concernés par le Groupe et/ou ses partenaires.

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

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

3.3.1 Le Groupe dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques et 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 ou de leur commercialisation. Le Groupe a donc recours aujourd'hui, pour la production à des sociétés spécialisées (*Contract Development & Manufacturing Organizations* ou « **CDMOs** ») (voir en ce sens la section 20.3 du Document d'Enregistrement Universel). Ce recours a vocation à s'intensifier au fur et à mesure que le Groupe commercialisera ses produits.

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

De plus, en fonction des caractéristiques du CDMO 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, 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* « **GMP** »). 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 du Groupe 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 CDMO.

Le Groupe estime qu'il pourrait se retrouver en situation de dépendance vis-à-vis d'Elaiapharm pour la production de son médicament principal, SibnayaTM (ADV7103).

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 CDMO afin de limiter ces risques pour Sibnaya[®] (ADV7103). Néanmoins, la mise en œuvre de cette solution alternative peut être délicate et coûteuse dans la mesure où des problèmes de transfert de procédés et de méthodes analytiques peuvent retarder la qualification d'un deuxième site ou d'un deuxième CDMO.

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

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

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

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

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, le Groupe pourrait ne pas être capable de continuer à développer, produire, puis commercialiser ses produits dans les délais souhaités et de manière compétitive. De plus, ces produits sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs du Groupe pourraient affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable dans des délais raisonnables.

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

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

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

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

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

Pour ce faire, le Groupe devra :

- former, gérer, motiver et conserver ses 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 et sécuriser ses systèmes d'information.

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

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

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

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

A la date du présent document, le Groupe a signé plusieurs accords de distribution couvrant une partie de l'Union Européenne. Le Groupe a évalué à environ un tiers la population européenne couverte par les trois partenariats conclus.

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

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

Enfin, le 10 mars 2016, le Groupe a conclu avec la société Primex Pharmaceutical AG (« **Primex** ») un contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire (voir la section 20.2.2 du Document d'Enregistrement Universel). Au titre de ce contrat le Groupe a transféré à Primex Pharmaceutical AG 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 Pharmaceutical AG ainsi que de sa capacité à vendre le traitement développé par le Groupe. Toute défaillance de la part de Primex Pharmaceutical AG entraînerait des conséquences défavorables pour le Groupe, son développement et ses perspectives. De plus, Primex Pharmaceutical AG 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'il serait alors en mesure de conclure un contrat avec un partenaire de même qualité ou à des conditions économiques équivalentes ou encore d'engager les ressources financières et humaines nécessaires afin de réorganiser ses forces de vente en conséquence.

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

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

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

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

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

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

De même, la réorganisation d'un CRO, son manque de professionnalisme, voire une cessation d'activité, pourraient 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 d'en 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 du Groupe auprès de ses autorités de tutelles ou de ses partenaires, ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales pourraient être engagées. Les contrats conclus avec des sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur. De ce fait, le Groupe ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches cliniques ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CROs.

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

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

La plupart des moyens financiers, humains et matériels du Groupe sont actuellement consacrés à la poursuite du développement de Sibnaya® (ADV7103) tant géographiquement (en Amérique du Nord) que dans de nouvelles indications. Le Groupe dépend donc du succès de ces développements et, en conséquence, est exposé 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 le Groupe, 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 également 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'il développera de tels produits et disposera in fine d'un portefeuille varié de produits pouvant être ajoutés ou substitués à l'ADV7103.

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -12.525 K€, -11.694 K€ et -9.475 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019.

Historiquement, le Groupe a financé son développement principalement en fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir la section 8.1.1 du Document d'Enregistrement Universel) et moyennant l'émission d'obligations convertibles, l'obtention d'aides publiques à l'innovation et le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche. Le Groupe a également signé un contrat de cession d'actifs relatifs à Ozalin (ADV6209) avec Primex Pharmaceuticals AG pour lequel il a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euros et enregistré en revenu 99 milliers d'euros de royalties à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir notamment la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel).

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

Le 2 juillet 2019, le Groupe 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 du Groupe. 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. (Voir notamment la section 20.4 du Document d'Enregistrement Universel).

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

En octobre 2020, le Groupe a également conclu deux contrats de prêt dans le cadre d'un prêt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4,3M€, remboursable en une seule fois au terme de sa maturité d'un an, avec la possibilité de prolonger l'emprunt pour une période de 5 ans (voir notamment section 8.1.4 du

Document d'Enregistrement Universel). Ces contrats ont été prorogés d'une année à l'été 2021, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement étalé sur 5 ans.

Le Groupe a procédé à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 mois suivant la date de clôture annuelle, avec un horizon de liquidité au début du 2^{ème} trimestre 2023.

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

- l'initialisation du développement commercial de SibnayaTM sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Cette appréciation se fonde également sur le tirage de la deuxième tranche de 5 M€ auprès de la Banque Européenne d'Investissement ou la mise en place de financements parmi les possibilités de financement du groupe, telles que la signature de partenariats de développement, ainsi que toute forme de financement à sa disposition. Le démarrage de l'étude clinique aux US sera adapté à l'obtention de ces financements avec pour effet de maintenir son horizon de liquidité.

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

Toutefois, les phases ultimes de développement des médicaments nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement continueront à augmenter à mesure que le Groupe investira pour développer des produits existants et nouveaux. De même, le plan de développement des produits pourrait être modifié en raison de plusieurs facteurs dont le Groupe n'a pas connaissance à la date du Document d'Enregistrement Universel. Dans ces hypothèses, le Groupe pourrait être amené 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 du Groupe,
- de financements publics ou privés ou de financements par endettement, au titre desquels le Groupe pourrait être tenu de prendre des engagements restrictifs notamment financiers ou en matière d'exploitation,
- d'accords de commercialisation et de distribution, et autres alliances stratégiques et contrats de licence, ou
- d'une combinaison de ces approches.

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

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

3.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

Le Groupe est déficitaire depuis qu'il a commencé ses activités en 2007. Sa rentabilité dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Le déficit cumulé du Groupe

depuis sa création tel qu'il ressort des comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 s'élève à 76,1 millions d'euros.

Cette situation traduit le fait que, depuis sa création, le Groupe 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.

Le Groupe ne peut pas garantir qu'il deviendra rentable, l'atteinte de la rentabilité impliquant notamment que Sibnaya® (ADV 7103) soit commercialisé non seulement en Europe mais également en Amérique du Nord.

3.4.3 Risque de dilution

Depuis sa création, et dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et employés, le Groupe 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 1 036 000 actions nouvelles, générant une dilution égale à 10,4% sur la base du capital existant à date (voir notamment les sections 18.1 et 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel).

Par ailleurs, les actionnaires du Groupe 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, le Groupe pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions nouvelles ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital du Groupe pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires.

3.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, le Groupe a également opté pour le crédit d'impôt recherche (« CIR »), qui permet pour les entreprises investissant significativement en recherche et développement de bénéficier d'un crédit d'impôt. Ce crédit d'impôt est remboursable en numéraire pour les entreprises ne payant pas d'impôts et répondant à certaines conditions de taille. 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.

Le Groupe a bénéficié du CIR au titre des années 2021, 2020 et 2019 de 1.055 K€, 1.341 K€ et 851 K€ respectivement.

Bien que, compte tenu de la nature de ses activités et de son portefeuille de projets au stade préclinique ou clinique, le Groupe soit confiant dans son éligibilité au dispositif du CIR, il ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement qu'il a retenus alors même qu'il estime se conformer aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Le Groupe 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 du Groupe.

3.4.5 Risques liés à la crise de la COVID-19

La pandémie de COVID-19 a eu depuis son apparition un impact essentiellement sur l'activité clinique du Groupe, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'il conduit. Le Groupe précise qu'il 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 du Groupe n'a pas été impactée par la pandémie COVID-19 à la date du présent document. Le Groupe estime disposer de stocks suffisants pour les mois à venir et à ce jour aucune pénurie de matières premières n'a été constatée.

Enfin, le Groupe 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. Il suit néanmoins attentivement le développement de la pandémie de Covid-19 et, en particulier, ses conséquences éventuelles sur son activité. Le Groupe communiquera au marché toute évolution significative sur le sujet.

3.4.6 Risques liés à la crise ukrainienne

La crise ukrainienne n'a, depuis son déclenchement, pas eu d'impact sur les activités du Groupe. Le Groupe n'a pas d'activité et n'entend pas avoir d'activités dans les pays belligérants. La production et la commercialisation des produits du Groupe n'ont pas été impactées par cette crise à la date du présent document. Le Groupe n'est pas non plus affecté dans le cadre de ses activités de développement clinique tant aux Etats-Unis qu'en Europe. Le Groupe estime disposer de stocks suffisants pour les mois à venir et à ce jour aucune pénurie de matières premières n'a été constatée.

Le Groupe suit néanmoins attentivement l'évolution de la situation et, en particulier, ses conséquences éventuelles sur son activité. Le Groupe ne peut en effet totalement exclure que le conflit puisse entraîner des conséquences sur ses approvisionnements ou sur le coût de ceux-ci. Le Groupe communiquera au marché toute évolution significative sur le sujet.

3.5 Assurances et couverture de risques

Le Groupe 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 le Groupe 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 s'est élevé à 33 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

3.6 Procédure de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par le Groupe relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Le Groupe 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 ou bien annuels sont produits pour la direction générale, qui les présente régulièrement au conseil d'administration.

Le Groupe 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, le Groupe 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 puis dans le cadre du transfert de ses actions sur le marché d'Euronext Growth à Paris.

3.7 Faits marquants et litiges

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

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Advicenne.

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

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

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

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

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

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

Le siège social de la Société est situé au 262, rue du Faubourg Saint-Honoré, 75008 Paris.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : + 33 (0)1 85 73 36 20

Télécopie : + 33 (0)1 85 73 36 29

Courriel : info@advicenne.com

Site Internet : www.advicenne.com

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

5. APERCU DES ACTIVITES

5.1 Principales activités

5.1.1 Développement des produits thérapeutiques

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

En 2021, ADV7103, principal candidat médicament du Groupe, 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 du Groupe, ADV7103 (Sibnaya[®]) est le premier médicament à recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché par les autorités européennes pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation d'acides circulants dans le sang. Cette AMM a été obtenue après la décision par le Groupe 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 prépare 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.

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

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

En 2021, le groupe 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 sans avoir à faire de nouveaux essais cliniques. En revanche, le Groupe ne peut bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention de son AMM. Néanmoins, Sibnaya[®] reste protégé par ses brevets jusqu'en 2031. Advicenne a initié aux Etats-Unis et au Canada un essai clinique pivot de Phase II/III avec ADV7103 dans l'ATRd (étude ARENA-2), à la suite de l'obtention de l'autorisation de la FDA pour l'ouverture de l'IND en septembre 2018 et de Santé Canada

en octobre 2018. La population ciblée (enfant à partir de 6 mois et adulte) dans cette indication est d'environ 30.000 patients en Europe et 20.000 aux Etats-Unis.

Advicenne développe également ADV7103 dans une deuxième indication rénale, la cystinurie, une maladie génétique orpheline, pour laquelle Advicenne a obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe en décembre 2019. Advicenne a également obtenu l'autorisation de l'ANSM ainsi que de l'agence du médicament belge pour initier un essai clinique pivot de phase II/III dans la cystinurie (étude CORAL). Les premiers patients ont été recrutés mais ce premier protocole a dû être mis 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.

Le Groupe mène par ailleurs des travaux de développement précliniques sur d'autres produits dans les domaines de la néphrologie et la neurologie. Advicenne n'exclut pas non plus de nouer des partenariats de développement pour compléter son pipeline.

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

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

Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies, en particulier les pathologies rénales, les enfants ne bénéficient pas de traitements adaptés et optimaux. Le Groupe 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 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 du Groupe est de développer ses produits en suivant les recommandations des cliniciens et en valorisant des technologies existantes.

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

En matière de développement pharmaceutique, Advicenne collabore avec plusieurs sociétés de galénique afin d'apporter la meilleure réponse au cahier des charges établi par le Groupe 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

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

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. Le Groupe conduit ses études cliniques en combinant l'expérience de prestataires (CROs, *Clinical Research Organisations*), et l'expertise interne.

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

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

Un portefeuille de produits à un stade avancé

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

Tableau 1 : Advicenne : portefeuille de produits en développement

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

5.1.2 Sibnaya[®] (ADV7103)

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

5.1.2.1 ATRd : présentation, signes cliniques et traitement

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

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

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

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

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

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

L'ATRd récessive (Type 1b et Type 1c) apparaît généralement dès la petite enfance. En revanche l'ATRd de type 1a s'exprime un peu plus tard dans l'enfance.

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

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

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

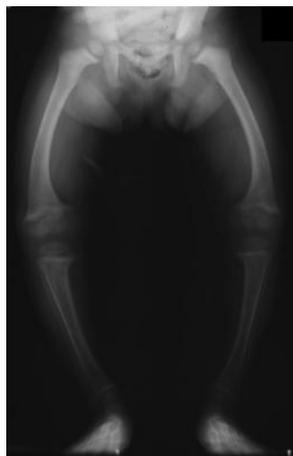
Ces conséquences sont particulièrement préjudiciables chez l'enfant et le nourrisson. En effet, chez cette population de patients, afin de rétablir une valeur normale de pH sanguin, l'organisme puise dans certains organes des agents alcalinisants endogènes comme du bicarbonate et du phosphate. Ces agents,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

Tableau 2 : Proportion d'enfants souffrant de rachitisme lié à l'acidose métabolique

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

Source : Advicenne

Figure 3 : Image radiologique antéro-postérieure des jambes d'un enfant de 2 ans souffrant de rachitisme



Source : Advicenne

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

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

Référence	Pays	Type d'acidose rénale tubulaire	Proportion de patients avec retard de croissance (%)
Caldas et al, 1992	France	ATRd	100% (28/28)
Caruana and Buckalew, 1988	USA	toutes les formes ATR	100% (14/14 nourrissons)
Bajpai et al, 2005	Inde	ATRd	100% (18/18)
Domrongkitchaiporn et al, 2002	Thaïlande	ATRd	100% (8/8)
Jha et al, 2011	Inde	ATRd ou ATR incomplète	100% (41/41)
McSherry et al, 1978	USA	ATRd	100% (10/10 enfants)
Nash et al, 1972	USA	ATRd ou ATR proximale	100% (13/13 enfants)
Pirojsakul et al, 2011	Thaïlande	ATRd	73 % (11/15)

Source : Advicenne

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

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

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

Marché et concurrence

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

Les taux de prévalence sont des hypothèses retenues par le Groupe sur la base des échanges qu'il 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	
Formes primaires du Syndrome de Sjögren	0.2 à 5.3
Total (génétique plus acquise)	0.29 à 6.6

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

Tableau 6 : Détail prévalence formes acquises de l'ATRd

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

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

Dans un premier temps, le Groupe entend cibler son action de façon préférentielle sur les patients atteints d'ATRd génétique et une partie des formes acquises les mieux renseignées. Cela représente environ 30.000 patients en Europe et environ 20.000 patients aux Etats-Unis. Le Groupe 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 ou 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, le Groupe conduit l'analyse des populations de patients adressées (sous-groupes), de la prévalence de la pathologie dans son ensemble avec analyse des 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, aucun médicament n'a été approuvé par des autorités réglementaires pour le traitement de l'ATRd, quelle qu'en soit la forme (génétique ou acquise) et Sibnaya® (ADV7103) est le seul médicament autorisé dans le traitement de l'ATRd en Europe et à un stade de développement clinique avancé dans l'ATRd aux Etats-Unis. En outre, il n'existe pas de réelle définition du standard de traitement. Celui-ci varie au niveau d'un même pays d'un praticien hospitalier à l'autre.

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

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

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

Source : Advicenne

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

Sibnaya[®] (ADV7103) : développement pharmaceutique

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

Les mini-comprimés constituent une forme pharmaceutique particulièrement adaptée à l'enfant, facile à avaler.

La présentation en sachet est facile à l'emploi.

a) ADV7103-CK / ADV7103-BK granules

b) ADV7103 sachets



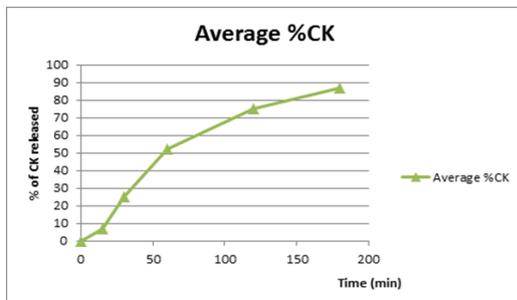
Source : Advicenne

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

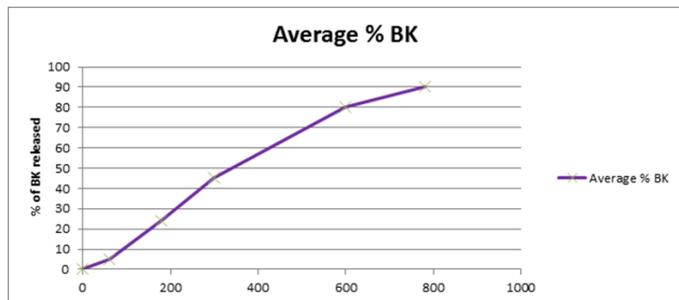
- une faible libération du citrate de potassium dans les 15 premières minutes après administration, cette dissolution augmentant progressivement dans les 3 heures qui suivent, et une libération ciblée au niveau du duodénum ; et
- une libération lente du bicarbonate de potassium dans la 1ère heure après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

Figure 8 : ADV7103 : données de pharmacocinétique in vitro

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



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



Source : Advicenne

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

ADV7103 permet en outre un apport en potassium qui compense les hypokaliémies associées à l'ATrd.

Sibnaya[®] (ADV7103) est ainsi un traitement global de l'ATRd qui permet de compenser la bicarbonatémie, normaliser la kaliémie et prévenir l'hypercalciurie par chélation du citrate.

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

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

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

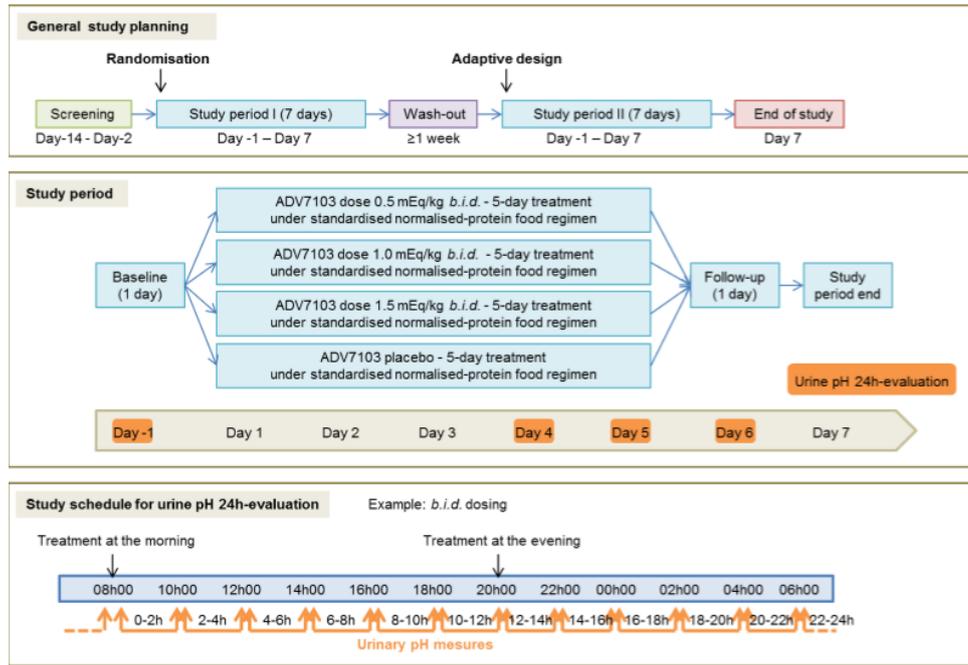
Sibnaya[®] (ADV7103) : développement clinique

- **Phase I (étude B03CS)**

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

Protocole de l'étude :

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



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B03CS

Sur le plan pharmacodynamique, cette étude a montré que ADV7103 maintient un pH urinaire stable entre 7 et 7,5 tout au long de la journée grâce à 2 administrations quotidiennes, ce qui confirme les propriétés de libération prolongée des agents alcalinisants.

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

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

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

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

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

Cette étude comportait 3 périodes afin d'évaluer l'efficacité d'ADV7103. Dans la première période d'étude (PE I) qui a duré 5 jours, les sujets ont reçu leur traitement alcalinisant habituel (standard de traitement), à la dose optimale telle que définie par leur médecin traitant, puis ils ont reçu ADV7103 en

2 prises par jour dans une deuxième période d'étude (PE II) pour une phase de titration afin de déterminer la dose optimale équivalente, enfin ils ont reçu ADV7103 en 2 prises par jour à la dose optimale stable pendant la troisième période d'étude (PE III).

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

Protocole de l'étude B21CS :



Source : Advicenne

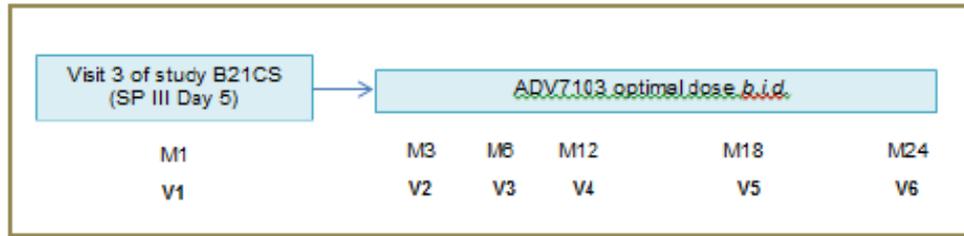
Tableau 9 : Etude B21CS : répartition des patients par tranches d'âge

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

Source : Advicenne

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

Protocole de l'étude B22CS :



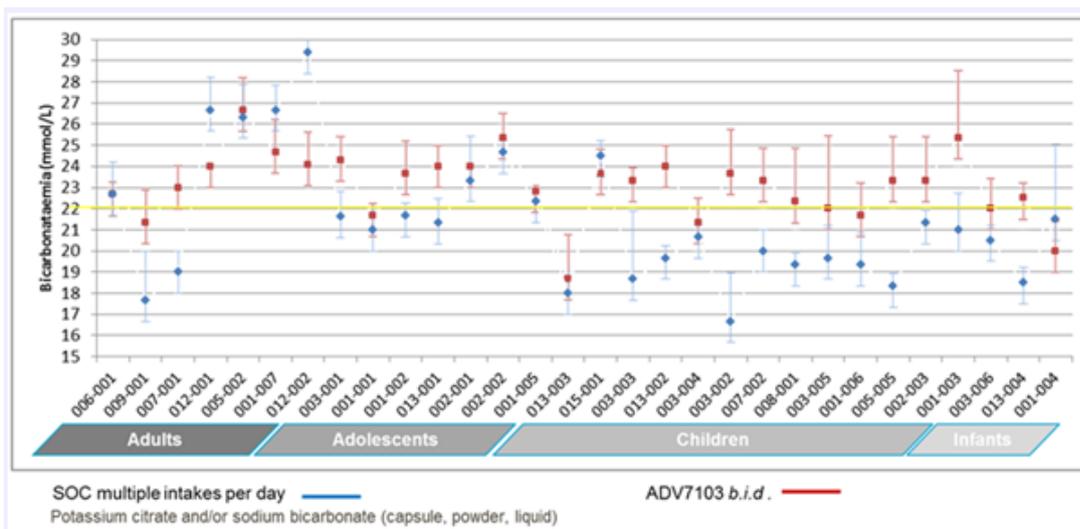
Source : Advicenne

Résultats de l'étude B21CS

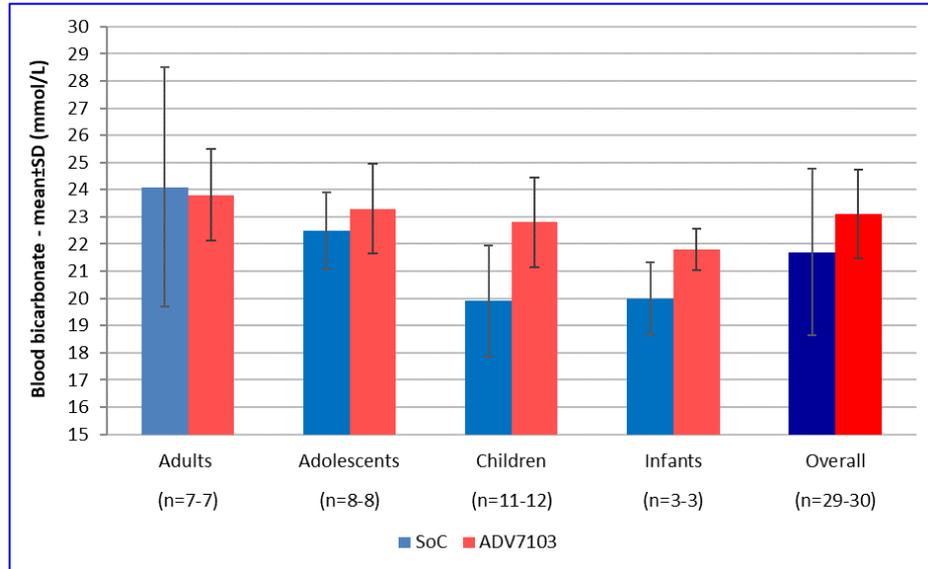
La concentration sanguine de bicarbonate moyenne obtenue sur la population totale avec le standard de traitement a été de 21,5 mmol/L, assez proche de la concentration cible à 22 mmol/L. Les résultats ont montré qu'à la dose optimale d'ADV7103 (PE III), la bicarbonatémie moyenne était supérieure (23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

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

Figure 10 : Comparaison des données de bicarbonatémie individuelle par patient entre ADV7103 et le standard de traitement (données préliminaires)



Source : Advicenne

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

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

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

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

Tableau 11 : Prise du médicament durant la nuit dans l'étude B21CS

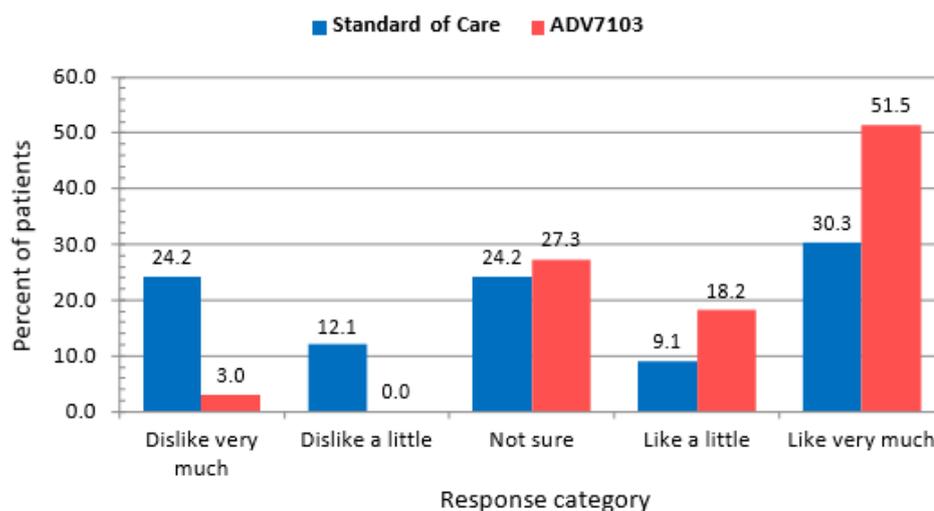
	SoC (N=37)	ADV7103 (N=32)
Number (%) of patients where treatment was recorded 'night time' at least once^a		
Overall	12/37 (32.4)	0/32
Adults	2/7 (28.6)	0
Adolescents	2/10 (20.0)	0
Children	6/15 (40.0)	0
Infants	2/5 (40.0)	0

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

Source : Advicenne

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

Figure 12 : Résultats de palatabilité de l'étude B21CS



Source : Advicenne

Tableau 12-1 Palatabilité

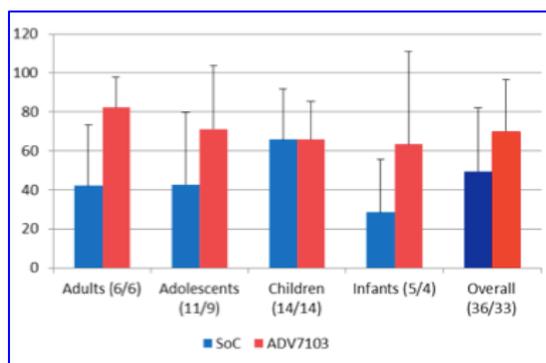
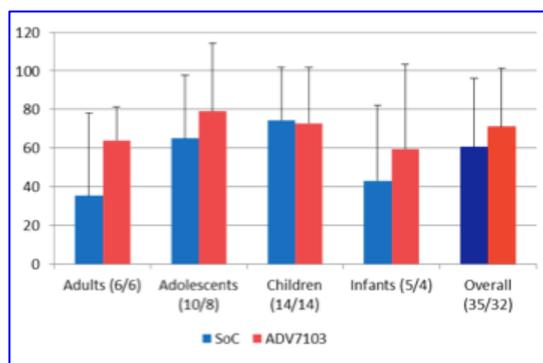


Tableau 12.2 Facilité d'administration



Source : Advicenne

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

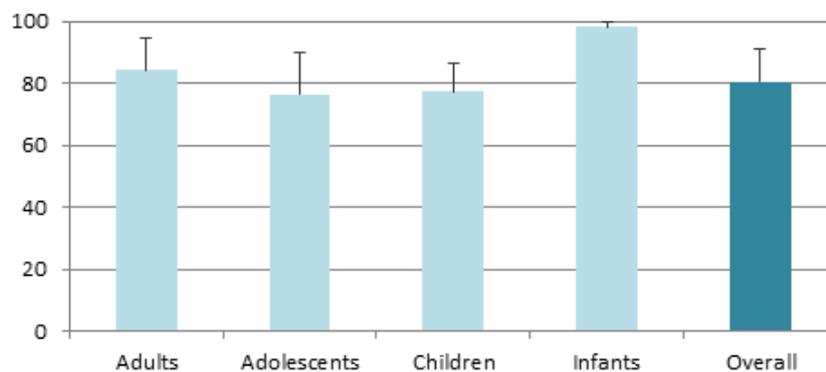
Tableau 13 : Effets indésirables gastro-intestinaux déclarés lors de l'étude B21CS

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

Source: Draft Listing 16.2.7-1.1

Source : Advicenne

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



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B22CS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Boyer, O., Manso-Silván, M.A., Joukoff, S. et al. Improved growth of a child with primary distal renal tubular acidosis after switching from a conventional alkalinizing treatment to a new prolonged-release formulation containing potassium citrate and potassium bicarbonate: lessons for the clinical nephrologist. *J Nephrol* (2022).

Acquadro, M., Marrel, A., Manso-Silván, M.A. et al. Lived experiences of patients with distal renal tubular acidosis treated with ADV7103 and of their caregivers: a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis* 17, 141 (2022).

ADV7103 : stratégie règlementaire

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

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

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

À la suite de demandes de médecins aux autorités de santé locales, le Groupe a mis à disposition ADV7103 sous un statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (initialement Nominative en France puis « de cohorte » à partir de mars 2020) à certains patients en France, Suède, Danemark, Espagne et au Royaume-Uni. Avec l'obtention de l'AMM, le produit est désormais en post-ATU en France.

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

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

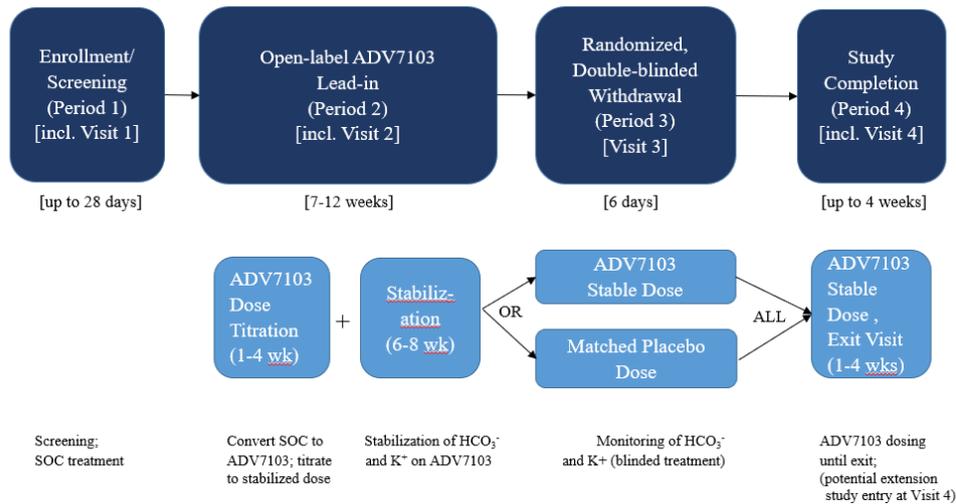
Advicenne a initié ses discussions avec la « *Food and Drug Administration* » (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de démarrer un essai clinique chez les patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale. Une première interaction, sous la forme d'un pre-IND meeting, s'est tenue fin 2015. En s'appuyant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

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

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

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

Protocole de l'étude ARENA-2:



5.1.2.2 Développement d'ADV7103 dans la cystinurie

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

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

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

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

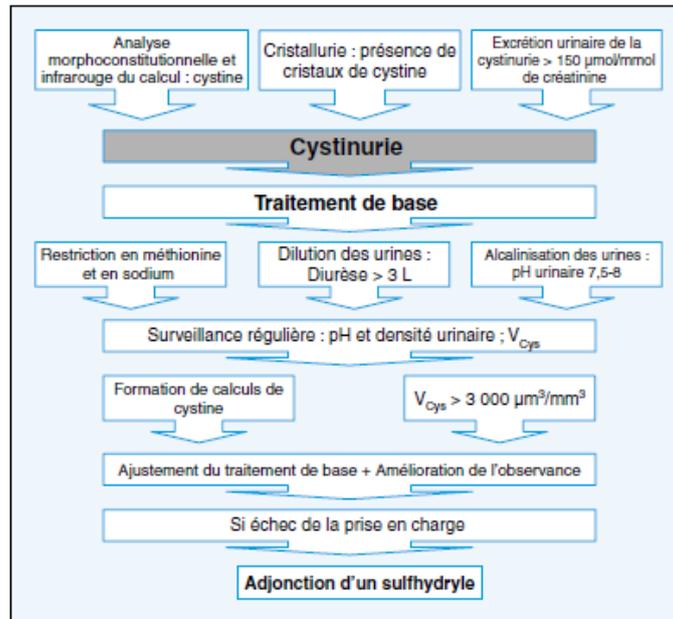
L'évolution spontanée est marquée par la survenue fréquente d'émissions calculeuses ou d'accidents obstructifs rendant nécessaires des interventions chirurgicales itératives et mutilantes pouvant conduire à terme à une insuffisance rénale chronique. Après 15 à 20 ans de suivi, environ 20% des malades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

L'objectif du traitement est de maintenir les urines sous-saturées pour la cystine. Pour cela il faut :

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

2. augmenter la solubilité de la cystine (élever le pH urinaire au-dessus de 7,0 voire 7,5) par une alcalinisation : la solubilité de la cystine augmente rapidement lorsque le pH dépasse 7,6 d'où l'intérêt d'alcaliniser les urines ; et
3. transformer la cystine en un composé plus soluble par des radicaux sulfhydriles (thiols).

Figure 14 : Algorithme de diagnostic et traitement de la cystinurie



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

Développement clinique

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

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

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

Le Groupe a obtenu de l'agence européenne la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie en décembre 2019 ; et a soumis auprès de la FDA un dossier pour obtenir la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans le traitement de la cystinurie.

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

Marché et concurrence

Il existe actuellement très peu de médicaments indiqués dans le traitement de la cystinurie. En France, deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la cystinurie en 2^{ème} ligne, soit après l'échec des agents alcalinisants utilisés en traitement de 1^{ère} ligne : Acadione® (tiopronine) et Trolovol® (D-Pénicillamine). Aux Etats-Unis d'Amérique, la tiopronine est commercialisée sous la dénomination Thiola®/ Thiola® EC (forme à libération prolongée) par la société Traverre Therapeutics. En 2021, le chiffre d'affaires de Thiola® s'est élevé à \$115, 2m contre \$108,9m en 2020, en progression de 5,8 %, malgré le lancement d'un générique de la forme à libération immédiate. La formulation à libération prolongée de Thiola® EC a pour objectif de réduire le nombre de comprimés administrés par jour a été approuvée par la FDA le 28 juin 2019. Cette nouvelle formulation Thiola® EC n'est pas approuvée en Europe.

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

Dans la mesure où les effets indésirables nombreux, gênants et/ou graves de la tiopronine (Acadione®) 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. En effet, 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 déjà qualifié de médiocre.

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

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

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

5.1.3 Commercialisation des médicaments dont Sibnaya®

Le Groupe 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®. De plus, après avoir conduit et achevé le développement clinique du candidat-médicament ADV6209 (Ozalin®), Advicenne a cédé à la société Primex Pharmaceuticals AG 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. Après avoir obtenu la première notification positive pour ADV6209 (Ozalin®) en septembre 2018, le produit a été approuvé dans de nouveaux pays européens début 2020. Le produit a été lancé commercialement par Primex Pharmaceuticals AG ou ses partenaires dans plusieurs pays européens. Pour faciliter l'accès d'ADV6209 (Ozalin®) dans certains territoires, Primex Pharmaceuticals AG 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, le Groupe s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats pour commercialiser ses futurs médicaments dont Sibnaya®.

Ainsi, pour la commercialisation de Sibnaya® pour l'indication ATRd, en Europe, Advicenne a fait le choix de conclure des accords de distribution avec des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires. A la date du présent document, trois accords de commercialisation ont été conclus couvrant les pays nordiques (Frost Pharma), le Benelux (Twin Pharma) et l'Europe centrale et de l'Est (Exceed Orphan), soit environ un tiers du marché européen. Advicenne poursuit ses discussions avec d'autres partenaires potentiels pour l'Europe et d'autres zones géographiques. Le Groupe évalue de commercialiser seul Sibnaya® en France et au Royaume-Uni. Les partenaires recherchés sont généralement sélectionnés en fonction de leur implantation sur le marché de la néphrologie et/ou des indications orphelines,

En parallèle, lors du développement de Sibnaya®, le Groupe 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.



Advicenne a également 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 en France : Levidcen® et Likozam®. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des médicaments du Groupe 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 qu'elle conduit avec certaines autorités de santé, Advicenne a mené des analyses pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la valeur économique du candidat-médicament. A la date du présent document, Advicenne est engagée dans des discussions avec les autorités françaises et britanniques pour fixer le cadre de prise en charge de Sibnaya®.

Distribution

Advicenne commercialisera ses produits principalement par l'intermédiaire de partenaires déjà établis dans le domaine de la néphrologie. Un modèle commercial via des partenaires permet de confier ses produits à une force de vente déjà bien intégrée au sein de la communauté de la néphrologie ou des maladies rares et donc de pénétrer les marchés à une vitesse accélérée. Advicenne 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, Advicenne 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, les contrats incluent des objectifs de vente qui donne un droit de renégociation à Advicenne en cas de manquement à l'objectif.

5.2 Principaux marchés

5.2.1 Les médicaments pédiatriques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 1 : Liste des PH indispensables: bicarbonate de sodium

ANNEXE 2

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

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

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

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

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

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

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

Dynamique du marché pédiatrique

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

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

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

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

Les principales mesures du Règlement européen pédiatrique sont les suivantes :

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

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

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

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

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

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

5.2.2 Les médicaments orphelins

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

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

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

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

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

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

5.2.3 La néphrologie

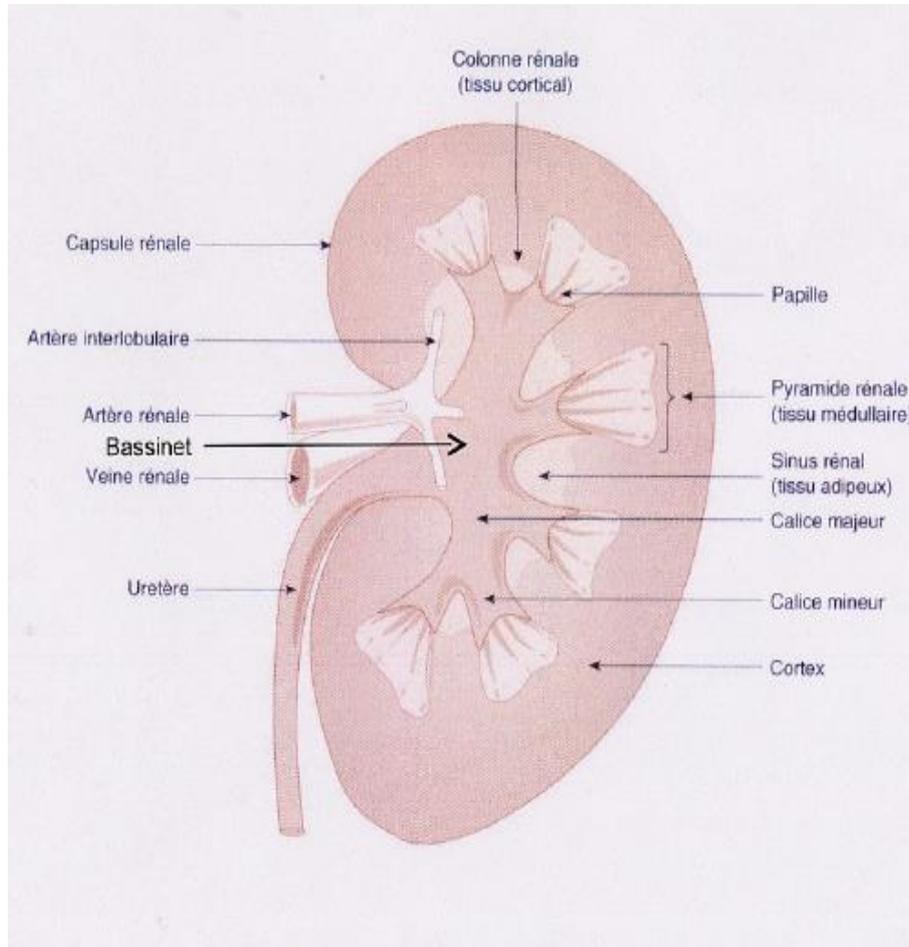
Advicenne est une société pharmaceutique qui se concentre notamment sur le développement de nouveaux candidat-médicaments contre certaines maladies rares en néphrologie, spécialité médicale visant à prévenir, diagnostiquer et soigner les maladies des reins.

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

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

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

Figure 2 : Coupe sagittale du rein gauche



Source : Advicenne

Le rein assure de nombreuses fonctions :

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

Les reins jouent un rôle vital au sein de l'organisme puisqu'ils protègent les cellules du corps humain des conséquences des variations environnementales de l'organisme. Les reins éliminent, via la production de l'urine, les produits terminaux issus du métabolisme (urée, acide urique, créatinine, etc.), un grand nombre de substances étrangères (dont certains médicaments ou additifs) et une quantité ajustée

d'eau. L'excrétion urinaire de chaque substance est la résultante de trois processus détaillés ci-dessous : sa filtration glomérulaire, sa réabsorption et sa sécrétion tubulaire.

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

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

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

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

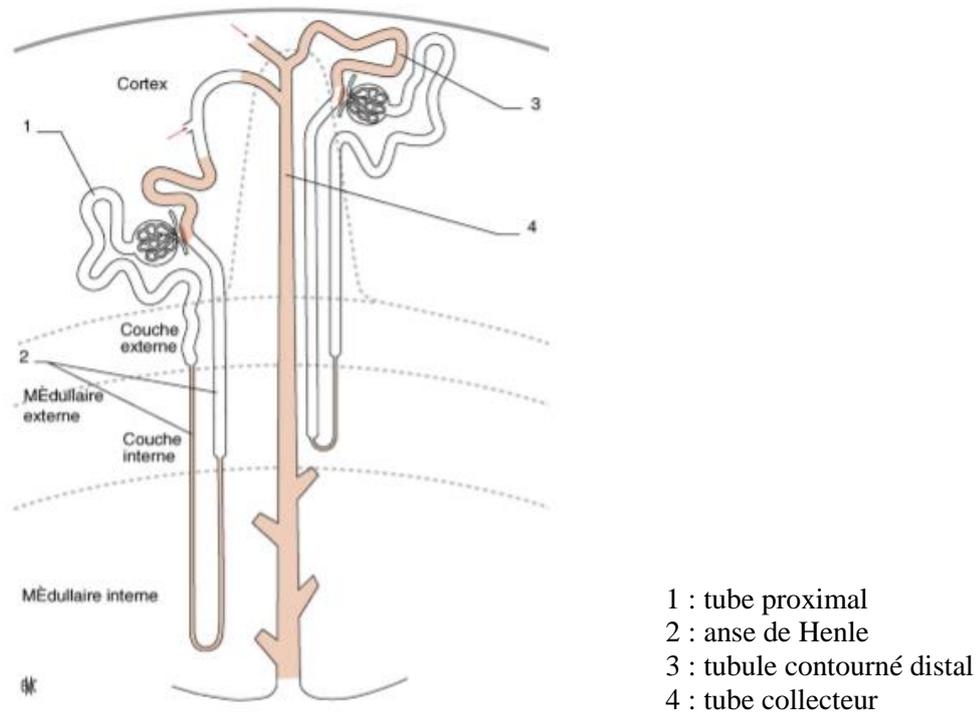
Le rôle du glomérule est de former l'urine primitive via une filtration. La formation de l'urine commence par la filtration d'un volume proche de 180 litres par 24 heures (178 litres sont réabsorbés alors que 2 litres sont éliminés par jour sous forme d'urine), dont la composition est très proche de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

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

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

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

Figure 3 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal



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

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

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

Les grands syndromes rénaux

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

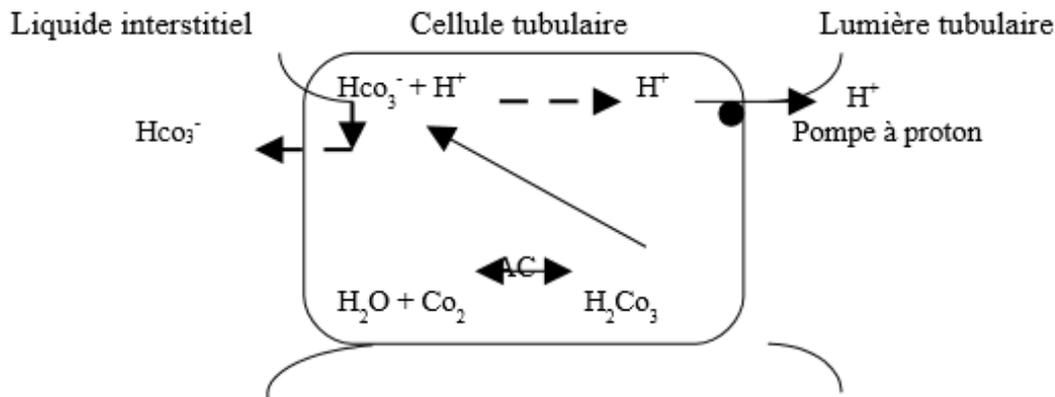
Source : Advicenne

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

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

Le rein est le plus efficace de tous les systèmes régulateurs du pH, car les urines ont un pH variant afin de maintenir un pH sanguin stable. Le rein joue donc un rôle capital dans l'équilibre acido-basique et le maintien d'un pH sanguin autour de 7,40. Le rein assure l'homéostasie de la concentration en protons (H⁺) et donc régule le pH par deux mécanismes : la réabsorption de la totalité des bicarbonates filtrés par le glomérule et l'excrétion de la charge acide quotidienne sous forme d'ammoniac (NH₄⁺) : les protons (H⁺) se liant au NH₃.

La sécrétion distale de protons (H⁺) se fait dans les cellules intercalaires tubulaires, qui contiennent deux pompes : une H⁺-ATPase qui excrète dans la lumière tubulaire les ions H⁺ fabriqués dans la cellule et un échangeur chlorure-bicarbonate dans leur pôle basolatéral qui réabsorbe des ions bicarbonates HCO₃⁻.

Figure 4 : Mécanisme de production des protons (H^+)

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

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

5.2.4 La neurologie

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

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

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

5.2.4.1 Levidcen[®]

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

Advicenne a pris en charge l'enregistrement du produit. Levidcen[®] a obtenu l'autorisation nécessaire à sa commercialisation en France le 20 octobre 2014 (via une procédure décentralisée). Levidcen[®] est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Levidcen® est indiqué en association :

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

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

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

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

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

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

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

5.2.4.2 Likozam®

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

de détresse inacceptable. Likozam® ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.4.3 Ozalin® - (ADV6209)

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

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

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

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

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

Le midazolam est également indiqué en sédation dans les soins intensifs et palliatifs. Il est tout d'abord administré par voie intraveineuse en doses fractionnées jusqu'à obtention du niveau de sédation recherché. La sédation devant être prolongée, le midazolam est ensuite administré soit par perfusion

continue soit par injections intermittentes en bolus. Chez les enfants, notamment les plus petits, la dose de charge et les doses d'entretien ne peuvent pas être administrées rapidement. La dose de charge doit être injectée lentement et doit être suivie par une perfusion continue. De plus, la dose de charge n'est pas recommandée avant l'âge de 6 mois.

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

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

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

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

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

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

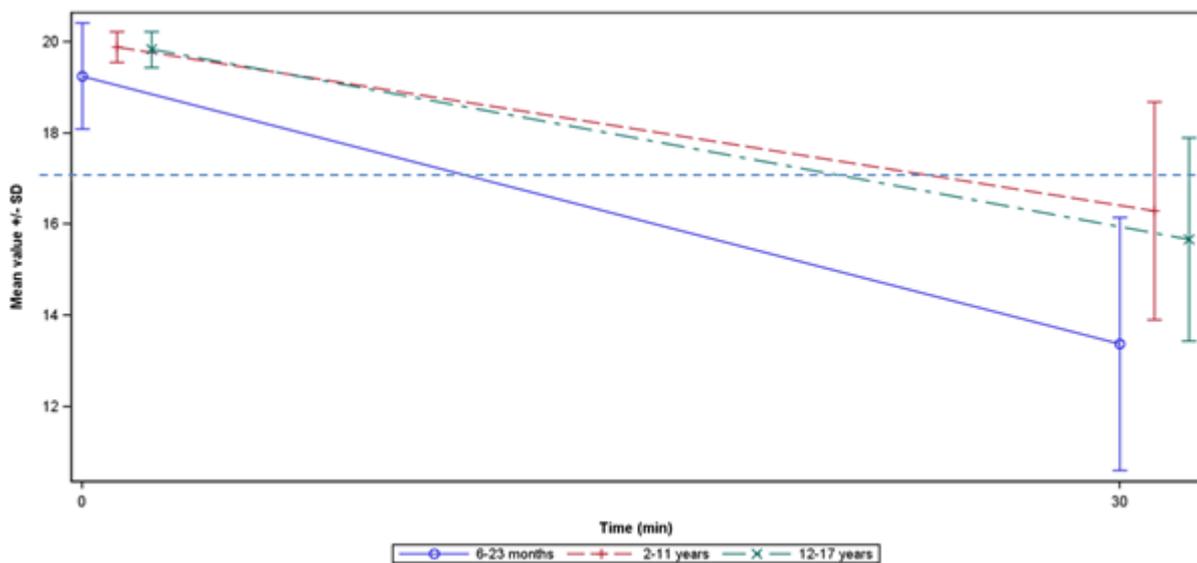
- prémédication avant une anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ;
- induction de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte, et chez l'enfant (y compris le prématuré) ; et
- entretien de l'anesthésie en association avec d'autres agents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

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

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

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

Figure 5 : Efficacité sédatrice de l'ADV6209 30 minutes post dose et mesurée par l'échelle de sédation OAA/S



Source : Advicenne

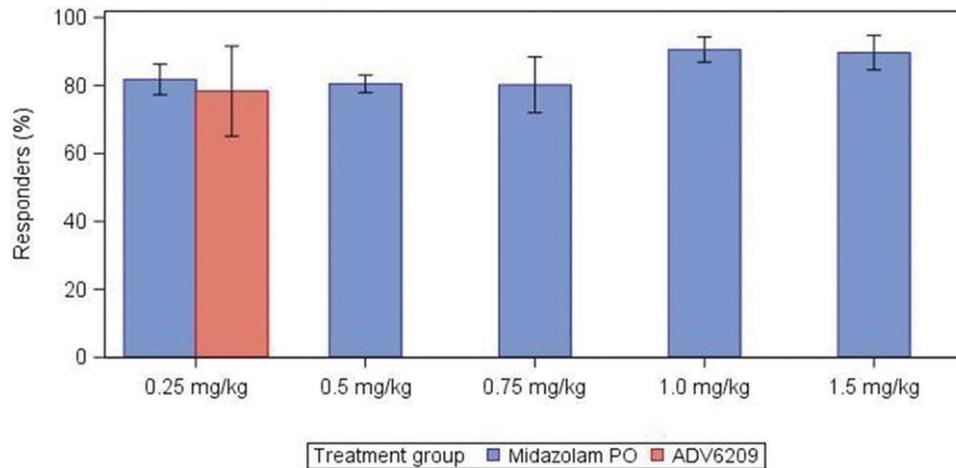
Lors d'un examen réalisé 10 minutes après l'administration d'ADV6209, 94,4% des enfants ne pleuraient plus (absence de larmes et cris), et on constate l'absence de vomissement et nausées chez 97,2% des enfants. Ces résultats confirment la bonne tolérance et l'acceptabilité d'ADV6209 par l'enfant.

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

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

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

Figure 6 : Résultats comparés d'efficacité observés dans l'étude clinique ADV6209 avec ceux de la méta-analyse conduite sur les données de la littérature



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

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

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

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

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

5.2.5 Priorité en matière d'aires thérapeutiques

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

5.3 Evénements importants dans le développement des activités du Groupe

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

Obtention du remboursement pour Levidcen® en France.

Délivrance en Europe du Premier brevet couvrant ADV7103.

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

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

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

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

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

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

Conversion des obligations convertibles en actions.

Délivrance de la quasi-totalité des brevets couvrant ADV7103.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obtention d'un SMR modéré et d'une ASMR IV pour la spécialité Sibnaya®.

Signature d'accords de distribution couvrant une partie de l'Union Européenne.

2022

Signature d'un partenariat avec FrostPharma AB, pour la commercialisation de SibnayaTM dans les pays nordiques.

Approbation par l'Assemblée Générale du 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

Guerre entre l'Ukraine et la Russie : la Société n'a pas d'activité et n'est pas exposée dans ces deux pays.

Transfert du siège social 262, rue du Faubourg Saint-Honoré – 75008 PARIS.

Transfert de la cotation des titres de la société d'Euronext Paris et Euronext Bruxelles sur Euronext Growth le 30 mars 2022. La demande d'admission des titres de la société Advicenne sur le marché Euronext Growth Paris a été approuvée par le Comité des Admissions d'Euronext le 24 mars 2022.

5.4 Stratégie et objectifs

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

- Commercialisation du candidat-médicament ADV7103 (Sibnaya®) dans l'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 d'une étude clinique pivot de phase III pour le candidat-médicament ADV7103 en Europe (selon la procédure dite de « Type II variations »)
- Finalisation de l'étude clinique pour le candidat-médicament ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis, en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis
- Initiation d'une étude pivot de phase III aux Etats-Unis dans la Cystinurie.
- Commercialisation aux Etats-Unis pour le candidat-médicament ADV7103, selon des modalités restant à définir
- Développement de nouveaux produits

5.5 Dépendance du Groupe

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

5.5.1 Brevets et demandes de brevets

5.5.1.1 Protection de la propriété intellectuelle

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

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

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

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

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

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

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

5.5.1.2 Brevets et demandes de brevets

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

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

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

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

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

Pays	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Numéro de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration
EUROPE*	EP11796756.2	18/11/2011	EP2640365	25/09/2013	EP2640365	10/05/2017	18/11/2031
FRANCE	FR1059468	18/11/2010	JP2967576	25/05/2012	FR1059468	12/07/2013	18/11/2030
JAPON	JP2013-539316	18/11/2011	JP2014-501722	23/01/2014	JP6054871	09/12/2016	18/11/2031
JAPON	JP2016-234134	01/12/2016	JP2017-061553	30/03/2017	JP6386011	17/08/2018	18/11/2031
ETATS-UNIS	US13/884062	18/11/2011	WO 2012/066254	24/05/2012	US9782352	10/10/2017	27/09/2032

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

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

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

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

Les protections obtenues en Europe, au Japon et en France (brevet national) sont limitées à l'application thérapeutique² du médicament. La protection obtenue aux USA porte sur le médicament en tant que tel, le principe actif étant limité au bicarbonate de sodium, potassium et magnésium et sur cette application thérapeutique.

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

Pays	Numéro de dépôt	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Numéro de délivrance	Date de délivrance	Date d'expiration
EUROPE*	EP11796758.8	18/11/2011	EP2640364	25/09/2013	EP2640364	18/01/2017	18/11/2031

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

² À savoir, le traitement et/ou la prévention des lithiases urinaires se manifestant à un pH physiologique et/ou lors d'acidose urinaire et/ou lors d'hypocitraturie et/ou lors d'hypercalciurie et/ou lors d'hyperoxalurie.

France	FR1059472	18/11/2010	FR2967577	25/05/2012	FR1059472	12/07/2013	18/11/2030
JAPON	JP2013-539317	18/11/2011	JP2013-542974	28/11/2013	JP5879358	05/02/2016	18/11/2031
USA	US13/988,025	18/11/2011	WO 2012/066256	24/05/2012	US9662296	30/05/2017	18/11/2031

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6 Indicateurs du positionnement concurrentiel

Advicenne estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- **Un portefeuille de produits « dé-risqué » sur le plan clinique :** le produit le plus avancé de la Société, ADV7103, a achevé en Europe un essai clinique de Phase III dans l'ATRd, et a reçu en décembre 2020 une opinion positive du CHMP de l'EMA puis l'autorisation de mise sur le marché en mai 2021. Cette étude a permis de démontrer son efficacité sur les principaux troubles biologiques engendrés par la maladie et de confirmer son acceptabilité pour la cible pédiatrique. Selon le protocole, l'efficacité d'ADV7103 a été montrée comme équivalente aux traitements actuellement utilisés et sa supériorité sur ces derniers a été établie par des analyses statistiques complémentaires. Ces résultats positifs ont permis à la Société d'envisager avec confiance le lancement dès fin 2018 d'un essai clinique pivot II/III de l'ADV7103 pour l'ATRd aux États-Unis, pour laquelle la Société a obtenu le statut d'IND (Investigational New Drug) de la FDA et l'approbation de Santé Canada afin d'étendre le recrutement de patients aux Canada. Deux personnes ont été recrutées aux Etats-Unis pour superviser et diriger la conduite de cette étude ainsi que les développements futurs dans ce pays.
- **Sibnaya (ADV7103) a un potentiel commercial important dans l'ATRd et la cystinurie :** Sibnaya est le premier médicament enregistré en Europe dans cette indication suite à l'obtention de son AMM en mai 2021. ADV7103 est également évalué dans une deuxième indication rénale, la cystinurie avec une étude clinique de phase III (étude CORAL), pour laquelle la Société a reçu l'autorisation de l'ANSM et de l'agence belge du médicament. En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu en Europe la désignation de médicament orphelin dans l'indication cystinurie. Fort de ses deux indications, de sa forme pharmaceutique particulièrement bien adaptée aux enfants, d'un développement clinique en Europe et aux Etats-Unis, ADV7103 dispose selon la Société d'un potentiel commercial important, adressable pour partie de façon directe et autonome.
- **Une approche R&D originale.** Un des avantages comparatifs d'Advicenne réside dans sa capacité à concevoir des produits innovants répondant à de réels besoins médicaux définis par les cliniciens experts. Cette compétence résulte des liens étroits entre Advicenne et ses experts cliniques ainsi que dans la capacité d'Advicenne à convertir les besoins exprimés par ces derniers en produits adaptés à la prise en charge des patients souffrant de maladies rares. En néphrologie, ADV7103 a été développé à la suite d'interactions avec un expert français, Pierre Cochat (HCL, Lyon), le besoin clinique ayant été validé par d'autres experts européens et américains. Dans le domaine de la neurologie, cette approche a également permis à Advicenne de mener et finaliser le développement clinique d'ADV6209 (Ozalin) pour les enfants, puis sa cession en 2016 au laboratoire Primex Pharmaceuticals AG. D'autres médicaments (Levidcen® et Likozam®) répondant à des besoins identifiés par des cliniciens et dont le développement a été réalisé par une société tierce, ont également fait l'objet d'accords de type *licence in* avec Advicenne qui les commercialise. Enfin, ayant fait le choix de recourir à des entités chimiques connues pour mettre au point ses médicaments, Advicenne dispose d'un savoir-faire spécifique pour développer, enregistrer et mettre sur le marché ses candidat-médicaments dans un délai raccourci et en économisant sur les coûts de certaines phases précoces de développement.
- **Une équipe de direction très expérimentée conseillée par des experts scientifiques et médicaux de renommée internationale.** La direction d'Advicenne bénéficie d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie. La Société a également constitué des comités scientifiques internationaux de premier plan composés de spécialistes scientifiques ayant pour mission d'aider la direction à identifier de nouveaux produits, définir les besoins pour l'enfant ou pour les maladies orphelines, questionner les plans de développement cliniques et les stratégies d'enregistrement

réglementaire. Ils sont regroupés en deux comités scientifiques, l'un en néphrologie avec Gema Arriceta, Larry Greenbaum et Bertrand Knebelmann, l'autre en neuropédiatrie avec Stéphane Auvin, Amy Chappell et Catherine Chiron.

5.7 Investissements

5.7.1 Investissements réalisés en 2021 et aux cours des deux derniers exercices

Les investissements en immobilisations incorporelles sont principalement constitués de logiciels bureautiques et des frais externes directement liés à l'obtention de l'AMM au Royaume-Uni qui ont fait l'objet d'une activation à hauteur de 147 K€ en juin 2021 et seront amortis sur 10 ans, représentant la durée restante des brevets. Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 18.1.5 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Concessions, brevets et licences	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	-	25	25
Augmentations de l'exercice		17	17
Diminutions de l'exercice		-21	-21
Situation au 31 décembre 2019	-	21	21
Augmentations de l'exercice		45	45
Diminutions de l'exercice		-	-
Situation au 31 décembre 2020	-	66	66
Augmentations de l'exercice	147	9	156
Diminutions de l'exercice	-	-	-
Situation au 31 décembre 2021	147	75	221

Les investissements en immobilisations corporelles sont principalement constitués d'installations techniques et matérielles. Le financement des équipements a été réalisé en partie par emprunt bancaire. Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurant à la section 18.1.5 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminution droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	1 326	777	321	1 364	3 789
Augmentations de l'exercice		9	23	109	141
Diminutions de l'exercice			-34		-34
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Diminution droit d'utilisation (IFRS 16)	-1 063		-19		-1 082
Situation au 31 décembre 2021	263	785	291	1 473	2 813

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

Les investissements financiers sont principalement constitués de garanties (263 K€ au 31 décembre 2021, 392 K€ au 31 décembre 2020 tout comme en 2019). Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurant à la section 18.1.5 du Document d'Enregistrement Universel.

Les actifs financiers courants d'un montant de 115 K€ au 31 décembre 2021, 271 K€ au 31 décembre 2020 et 195 K€ au 31 décembre 2019, correspondent au montant mis à disposition au titre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont Société de Bourse en décembre 2017 et entré en vigueur à l'issue de la période de stabilisation le 7 janvier 2018. Le montant mis à disposition dans le cadre du contrat de liquidité était de 300 K€ au démarrage du contrat en décembre 2017, et a été augmenté de 100 K€ en avril 2018.

5.7.2 Investissements en cours et futurs

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

5.7.3 Questions environnementales

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

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Description sommaire du Groupe

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



6.2 Liste des filiales importantes de la Société

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

6.3 Prises de participations - succursales – aliénation croisées

Conformément aux dispositions des articles L.233-6 et L.247-1 du Code de commerce, il est précisé que la Société n'a pris aucune participation significative ou aucun contrôle dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français au cours de l'exercice 2021.

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.

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

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

- Les comptes consolidés de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 et les comptes individuels de la Société au titre de l'exercice clos les 31 décembre 2019 établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) telles qu'adoptées dans l'Union Européenne, figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel, concernant l'exercice clos le 31 décembre 2020 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel, concernant les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2018.

7.1 Situation financière

7.1.1 Evolution et activités de la Société

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

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

- des levées de fonds successives pour un montant total de 0,9 M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés ;
- un deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 & 2013) auprès des fonds InnoBio (BPI France Investissement) et iXO Private Equity et de personnes privées dans le but de financer les premières études cliniques (phase I et II) ;
- un troisième tour de financement en 2013 d'un montant de 3,8 M€ réalisé en 2013 auprès des fonds historiques ;
- un quatrième tour de financement le 9 mars 2017 d'un montant de 15,9 M€ réalisé en mars 2017 auprès des investisseurs historiques et de nouveaux investisseurs (IRDI SORIDEC, Cemag Invest, MI Care) ;
- des emprunts obligataires convertibles en actions d'un montant de 2,5 M€, qui ont été convertis en actions de préférence C dans le cadre du dernier tour de financement de mars 2017 ;
- une augmentation du capital pour un montant de 27 M€ lors de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris fin 2017 ;
- un contrat de cession d'actifs relatifs à Ozalin (ADV6209) avec Primex Pharmaceuticals AG pour lequel il a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euros à ce jour ;
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;
- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO, ISI, FP7 ;

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

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

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

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

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

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

Au 31 décembre 2021, le Groupe employait 26 salariés dont 14 affectés à la recherche & développement.

7.1.2 Les indicateurs-clés de performance

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

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

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

La performance de la Société se mesure :

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

7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société

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

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

La préparation des études cliniques temporairement suspendues du fait de la pandémie COVID-19 a repris aux Etats-Unis pour la dRTA.

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

7.2 **Résultats d'exploitation**

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

Les produits des activités courantes sont constitués :

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

Les frais concernent les salaires et dépenses externes.

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

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

7.2.2 Formation du résultat net

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

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Chiffre d'affaires	2 670	2 062	1 663
Revenu des partenariats	19	73	-
Autres produits de l'activité	1 078	1 430	921
Produits des activités ordinaires	3 766	3 564	2 584
Charges opérationnelles	-16 210	-17 700	-16 832
Résultat opérationnel	-12 444	-14 136	-14 248
Résultat avant impôt	-12 438	-14 817	-14 198
Résultat net consolidé	-12 427	-14 846	-14 498

Le chiffre d'affaires croît sur les trois dernières années, en lien avec la commercialisation successive de ADV7103 dans le cadre de son ATU puis depuis son AMM en mai 2021 sous la dénomination SibnayaTM.

Les charges opérationnelles, en hausse de 868 K€ entre 2019 et 2020 puis en baisse de 1490 K€ entre 2020 et 2021 reflètent :

- entre 2019 et 2020 : une augmentation de l'activité de recherche et développement ainsi que la préparation des activités commerciales en Europe ;
- entre 2020 et 2021 : le développement clinique d'ADV7103 continue et le Groupe poursuit la mise en œuvre des études de phase III dans l'ATRd aux États-Unis et dans la cystinurie en Europe. Mais les frais marketing et commerciaux ont été sensiblement réduits et adaptés aux besoins de promotion de Likozam et Levidcen. Enfin, les frais généraux en baisse sont le fruit d'une maîtrise accrue des dépenses engagées par la nouvelle direction de l'entreprise, compensée par des coûts ponctuels suite à la mise en place de la nouvelle structure de direction.

Produits des activités courantes

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Chiffre d'affaires	2 670	2 062	1 663
Revenu des partenariats	19	73	-
Autres produits de l'activité	1 078	1 430	921
Produits des activités ordinaires	3 766	3 564	2 584

Le chiffre d'affaires atteint 2.670 K€ en 2021, 2.062 K€ en 2020 comparé à 1.663 K€ en 2019. Les ventes de Likozam et Levidcen, produits pris en licence, sont en hausse de 19% en 2021 comparativement à 2020. En 2018, les premières ventes d'ADV7103 sous un statut d'ATU nominative

ont été réalisées en France ; la forte croissance enregistrée en 2019 continue en 2020, accompagnée d'une ouverture en Espagne, aux pays du Nord de l'Europe et à l'Angleterre. En 2021, l'AMM obtenue en mai 2021 en Europe et en juin 2021 au Royaume-Uni explique également la poursuite de la croissance des ventes.

Le revenu des partenariats est exclusivement lié au contrat signé avec Primex Pharmaceuticals dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel) et correspond à des royalties dues par Primex sur les ventes d'Ozalin.

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

Charges opérationnelles

Charges opérationnelles (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Coût de revient des ventes	-973	-886	-691
Frais de recherche et développement	-8 964	-8 146	-8 562
Frais de commercialisation et de marketing	-1 569	-3 827	-4 010
Frais de structure et généraux	-4 703	-4 841	-3 569
Charges opérationnelles	-16 210	-17 700	-16 832

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

L'ensemble des charges opérationnelles est en recul de 1 490 K€ en 2021 par rapport à 2020.

A fin décembre 2021, les charges opérationnelles s'élèvent à 16.210 K€ par rapport à 17.700 K€ sur l'exercice 2020.

L'augmentation (10%) du coût de revient des ventes est liée à la progression du chiffre d'affaires.

La diminution des frais de recherche et développement en 2020 par rapport à 2019 est essentiellement liée au décalage d'essais cliniques principalement dans l'ATRd aux Etats-Unis dans le contexte de la crise du Covid 19. En 2021, le développement clinique d'ADV7103 continue et le Groupe poursuit la mise en œuvre des études de phase III dans l'ATRd aux États-Unis et dans la cystinurie en Europe, d'où la hausse des frais de recherche et développement.

Les frais de commercialisation et marketing comportent les frais de commercialisation de Likozam et Levidcen ainsi que les dépenses préparatoires à la commercialisation d'ADV7103 en Europe dont le « market access » et le travail de terrain initié dans les 5 pays ciblés prioritairement (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne) ainsi que des études de marchés aux Etats-Unis. Ces dépenses, relativement stables entre 2019 et 2020 reculent en 2021 malgré l'augmentation du chiffre d'affaires. Cette diminution sensible de ces frais de commercialisation et de marketing sur l'exercice 2021 par rapport à l'exercice 2020 traduit les économies réalisées sur les forces de vente.

L'augmentation des frais de structure et généraux d'un montant de 1.272 K€ en 2020 par rapport à 2019 est liée majoritairement aux formalismes applicables aux sociétés cotées et ainsi qu'au renforcement de

l'équipe financière. Les mêmes frais de structure et généraux sont en léger recul en 2021 comparativement à 2020 : c'est le fruit d'une maîtrise accrue des dépenses engagées par la nouvelle direction de l'entreprise, compensée par des coûts ponctuels suite à la mise en place de la nouvelle structure de direction.

8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir également les notes 7.1.7 et 7.1.10 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 telles qu'adoptées par l'Union Européenne et figurant à la section 18.1.5 et 18.2.5 du Document d'Enregistrement Universel.

8.1 Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement

8.1.1 Financement par le capital

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

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

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

8.1.2 Financement par avances remboursables et subventions

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

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

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

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

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

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

Le détail des termes des avances remboursables est présenté dans la note 7.1.11 de l'annexe aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurant à la section 18.1.5 du Document d'Enregistrement Universel.

8.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société a bénéficié d'un montant global de 7.9 M€ au titre du crédit d'impôt recherche depuis sa création en 2006. Le crédit d'impôt recherche dégagé au titre de 2021 s'élève à 1.055 K€. Le CIR au titre de l'année 2020 a été reçu en décembre 2021.

(en K€)	2022	2021	2020	2019
CIR au titre 2018				821
CIR au titre 2019			851	
CIR au titre 2020		1360		
CIR au titre 2021	1055			
Financement par CIR	1 055	1 360	851	821

8.1.4 Financement par emprunt

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

<i>en K€</i>	Montant nominal en K€	Durée	Date de début	Taux	Restant dû au 31 décembre 2021
Equipement avant 2015	219			3,64%	0
Equipement	191	48 mois	20/11/2015	2,45%	0
Fonds de roulement	500	48 mois	03/04/2017	2,45%	0
Emprunt BEI	7 500	60 mois	24/06/2020	chapitre 20.4	7 500
Emprunt PGE	4 300	12 mois - max 72 mois	16/10/2020	1,00%	4 300
Financement par emprunts	12 710				11 800

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

Par ailleurs, la Société a émis des obligations convertibles en juillet 2015 pour un montant de 2,5M€. Ces obligations convertibles, ainsi que les intérêts y afférant, ont été intégralement convertis en actions de préférence C lors de l'augmentation du capital de mars 2017 (voir la note 7.1.11 de l'annexe aux comptes individuels établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 18.1.5 du Document d'Enregistrement Universel).

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

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

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

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

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

Le 16 octobre 2020, la Société a également conclu un emprunt dans le cadre d'un prêt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4.3 M€. Le remboursement du capital et des intérêts est différé d'un an et pourra être remboursé sur une période de 5 ans maximum. Ces contrats ont été prorogés d'une année à l'été 2021, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement désormais amorti sur 5 ans.

8.1.5 Engagement hors bilan au 31 décembre 2021

ENGAGEMENTS FINANCIERS (en K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Nantissements de fonds de commerce		110	691
Bail commercial	330		
Engagements donnés	330	110	691
Engagements reçus	-	-	-
Engagements nets	330	110	691

Le nantissement est lié à l'emprunt BNP et le bail commercial à la location des bureaux de la Société. L'emprunt auprès de la BNP a été remboursé en octobre 2021, le nantissement sur le fonds de commerce s'est donc éteint en même moment.

8.2 Flux de trésorerie

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	-12 427	-14 846	-14 198
Amortissements et provisions	426	217	305
Paiement fondé sur des actions	347	605	516
Autres produits et charges calculés	3	-122	46
Coût de l'endettement financier	-139	553	28
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	9		
Capacité d'autofinancement	-11 782	-13 592	-13 303
Incidence de la variation des stocks	18	-239	-188
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	296	1 035	1 557
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 057	1 102	2 459
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-12 525	-11 693	-9 475

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019 se sont élevés à respectivement -12.525 K€, -11.693 K€ et -9.475 K€. En 2021, la capacité d'autofinancement s'améliore nettement à -11,8 millions d'euros (vs. -13,6 millions d'euros en 2020). La forte réduction des dettes fournisseurs impacte le BFR et consomme des flux opérationnels.

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-297	-575	-934
Actions auto détenues	-56	-41	-43
Acquisition d'actifs financiers	-	-78	-135
Cession d'actifs financiers	-98	-	-
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-451	-694	-1 112

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019 s'est élevée respectivement à 451 K€, 694 K€ et 1.112 K€.

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

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

8.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Au 31 décembre

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)	9 088	662	1 009
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	45	12 121	276
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-225	-254	-302
Intérêts reçus (versés)			
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	8 909	12 529	983

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

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

Le flux de trésorerie lié au financement en 2020 s'explique par une augmentation de capital de 662 K€ à la suite de l'exercice des BSPCE/BSA (émission de 205 500 actions) et l'émission de 12.121 K€ d'emprunts par la BEI (pour 7,5 M€) et l'Etat (PGE pour 4,3 M€).

En 2021, l'augmentation du capital nette des frais s'est élevée à 9 088 K€ et correspond à l'opération de placement privé réalisé en juin 2021 pour 9,4 M€.

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

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société. Aux 31 décembre 2021, 2020 et 2019 la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent respectivement à 12.685 K€, 16.771 K€ et 16.629 K€, exclusivement composés de dépôts bancaires à court terme.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à respectivement 309 K€, 3.272 K€ et 16.720 K€ à fin 2021, 2020 et 2019.

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

PASSIF (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Capital social	1 990	1 724	1 683
Primes liées au capital	38 621	29 799	53 235
Réserves consolidées	-27 874	-13 404	-23 999
Résultat net de la période	-12 427	-14 846	-14 198
Total des capitaux propres	309	3 272	16 720

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

Endettement (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Dettes financières	12 536	13 797	1 612
dont non courantes	12 371	9 247	1 324
dont courantes	165	4 550	288
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 685	16 771	16 629
Total endettement net	-149	-2 974	-15 017

Les dettes financières sont essentiellement constituées d'emprunts bancaires en 2021, 2020 et 2019.

L'endettement financier net au 31 décembre 2020 s'élève à -2.974 K€ à la suite de l'augmentation des dettes financières en lien avec l'obtention des prêts garantis par l'Etat à hauteur de 4,3 M€ et par le tirage de la première tranche de l'emprunt BEI pour 7,5 M€.

Au 31 décembre 2021, l'endettement financier net s'élève à -149 K€, après consommation de la trésorerie dans une maîtrise accrue des dépenses engagées par la nouvelle direction de l'entreprise sur le second semestre.

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

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

8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant

8.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

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

Le risque de liquidité est abordé dans la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel, ainsi qu'à la note 10.1 des comptes annuels au 31 décembre 2021 figurant à la section 18.1.5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La Société a procédé à une revue 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 annuelle, avec un horizon de liquidité au début du 2^{ème} trimestre 2023.

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

- l'initialisation du développement commercial de Sibnaya™ sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Cette appréciation se fonde également sur le tirage de la deuxième tranche de 5 M€ auprès de la Banque Européenne d'Investissement ou la mise en place de financements parmi les possibilités de financement du groupe, telles que la signature de partenariats de développement, ainsi que toute forme de financement à sa disposition. Le démarrage de l'étude clinique aux US sera adapté à l'obtention de ces financements avec pour effet de maintenir son horizon de liquidité.

9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

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

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

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

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

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

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

9.1.1 Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

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

Approbation des essais cliniques

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

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

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

Autorisation de mise sur le marché

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

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

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

Procédure centralisée

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

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

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

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

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

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

Procédure décentralisée

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

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

Procédure de reconnaissance mutuelle

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

9.1.2 Cadre réglementaire aux Etats-Unis

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

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

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

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

Approbation des essais cliniques

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

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

Autorisation de mise sur le marché

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

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

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

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

9.2 Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments

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

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

9.2.1 France et Europe

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

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

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

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

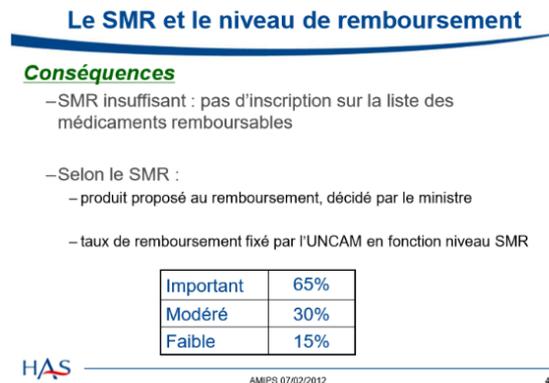
En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

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

- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge.

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

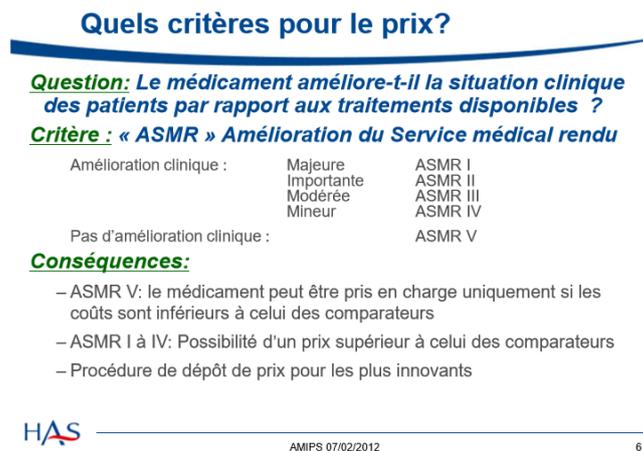
Figure 1 : SMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

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

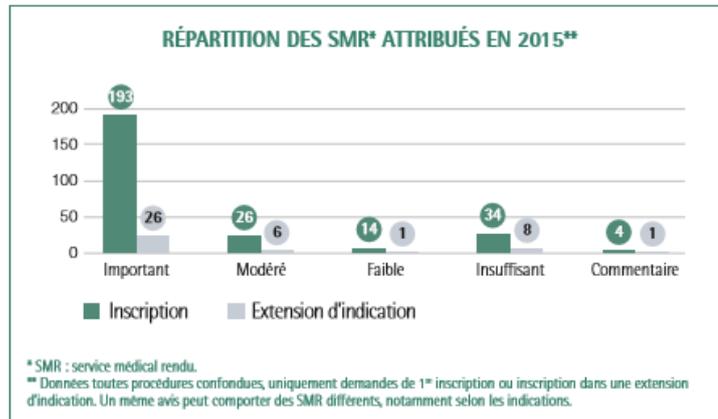
Figure 2 : ASMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

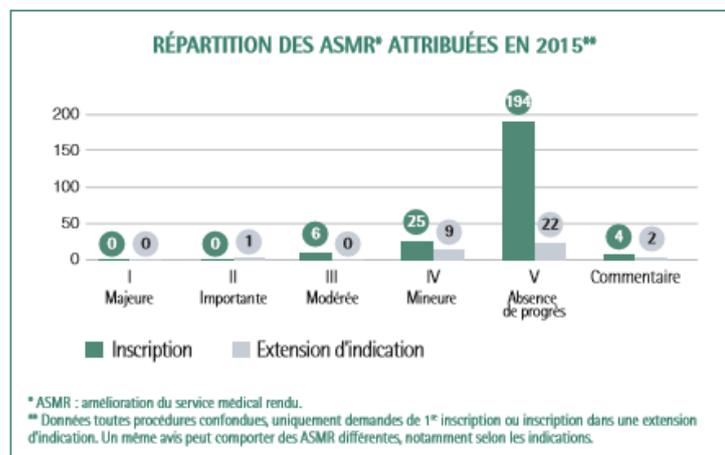
En 2015, la Commission de la Transparence a rendu 805 avis dont 330 renouvellements d'inscription (232 premières inscriptions et 40 demandes d'extension d'indication). Sur les avis rendus consécutifs à des premières inscriptions et extension d'indication, on observe que la HAS a majoritairement accordé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

Figure 3 : Répartition des SMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

Figure 4 : Répartition des ASMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

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

9.2.2 Contexte aux Etats-Unis

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

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

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

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

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

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

Depuis la fin du dernier exercice clos au 31 décembre 2021, le Groupe a poursuivi son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées à la section 5.1. du Document d'Enregistrement Universel. Le Groupe a également poursuivi ses opérations en lien avec la commercialisation de son médicament SibnayaTM.

Pour plus d'information, voir également les notes 2 et 4.1.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en norme IFRS au 31 décembre 2021, figurant respectivement à la section 18.1.5 et 18.2.5 du Document d'Enregistrement Universel.

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

La pandémie de COVID-19 pourrait influencer les perspectives de la Société. Des informations détaillées sont décrites dans la section 3.4.5 « Risques liés à la crise de la COVID-19 » du Document d'Enregistrement Universel.

Le conflit entre l'Ukraine et la Russie pourrait influencer les perspectives du Groupe. Des informations détaillées sont décrites dans la section 3.4.6 « Risques liés à la guerre entre l'Ukraine et la Russie » du Document d'Enregistrement Universel.

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

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

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

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Direction et Conseil d'Administration

12.1.1.1 Composition de la Direction et Conseil d'Administration

Le tableau ci-dessous reflète la composition de la direction, du Conseil d'Administration et de ses comités au 31 décembre 2021 et à la date du Document d'Enregistrement Universel, conformément au code de gouvernement d'entreprise Middlednext en septembre 2021 et validé en tant que code de référence par l'AMF (le « **Code Middlednext** », accessible sur le site www.middlednext.com).

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur Didier Laurens Directeur Général	Date de début mandat : 3 mai 2021 Date de fin de mandat : durée illimitée	Mandats en cours : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non
Monsieur Laurent Cassedanne Directeur Général Délégué Pharmacien responsable	Date de début mandat : 1 ^{er} septembre 2021 Durée du mandat : durée du mandat de Directeur Général de Monsieur Didier Laurens	Mandats en cours : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Ipsen : Directeur Général Délégué – Pharmacien Responsable	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur David Horn Solomon Président du Conseil d'Administration Administrateur	Date de nomination en tant qu'administrateur et Président du Conseil d'Administration : respectivement 20 et 23 décembre 2019 Date de fin de mandats : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	Mandats en cours : - Solomon LTD : président - Pharnext* : directeur général et administrateur Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : -	Oui ⁽²⁾	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance (1)	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
<p>Monsieur Philippe Boucheron</p> <p>Représentant de BPI France Investissement, administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 29 avril 2011</p> <p>Date du dernier renouvellement: 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022</p>	<p>Mandats en cours en qualité de représentant de BPI France Investissement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gamamabs Pharma : administrateur - Ademtech : Membre du conseil de surveillance - CorWave : administrateur - Limflow : administrateur - NH TherAguix : administrateur - eCential Robotics : censeur <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>-</p>	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et des rémunérations (Pré sident)
<p>Monsieur Thibaut Roulon</p> <p>Administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 29 avril 2011</p> <p>Date du dernier renouvellement: 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022</p>	<p>Mandats en cours</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - NH TherAguix : administrateur <p><i>En qualité de représentant de BPI France Investissement:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Algothérapeutix : membre du comité stratégique - Depixus SAS : membre du conseil d'administration - Imcheck Pharma SAS: membre du comité stratégique 	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Comité d'audit (membre)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance (1)	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
		<p>- Step pharma SAS : membre du comité de surveillance</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>- Gensight Biologics** : censeur représentant BPI France Investissement</p> <p>- Poxel : censeur</p> <p>- TxCell : administrateur représentant BPI France Participations</p> <p>- Biom'Up : censeur représentant BPI France Investissement</p> <p>- Biom'Up : administrateur représentant BPI France Investissement</p>			
<p>Madame Charlotte Sibley</p> <p>Administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 20 septembre 2018</p> <p>Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022</p>	<p>Mandats en cours :</p> <p>- Fort Hill Co, ltd : président du conseil d'administration</p> <p>- Sibley Associates, LLC : président</p> <p>- Valued solutions : membre du conseil de surveillance</p> <p>- Galileo Analytics : membre du conseil de surveillance</p> <p>- Mendelssohn Chorus of Philadelphia : président du conseil d'administration</p>	Oui	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et rémunérations (membre)

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
		Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : - Taconic Biosciences : président du <i>Nominating/Governance committee</i>			

Monsieur Jean-Michel Petit	Date de 1 ^{ère} nomination : 9 mars 2017	Mandats en cours : <i>A titre personnel :</i>	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Comité d'audit (membre)
Représentant de Irdi Capital Investissement, administrateur	Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020	- IRDInov SAS : président - SOCRI SAS : président - Enobraq SAS : censeur			
	Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	<i>En qualité de représentant Irdi Capital Investissement, IRDI-SORIDEC, IRDInov et SOCRI:</i>			
		- Ademtech SA : administrateur - Gamamabs SA : administrateur - Solvionic SA : Administrateur - Ysopia SA : censeur			
		Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :			
		- - Fineheart SA : censeur - LNC Therapeutics SA : censeur - APSI 3D SAS : administrateur - Micropep Technologies SAS : administrateur - FFLY4U SAS : administrateur - TreeFrog Therapeutics SAS : administrateur - Backbone SAS : administrateur			

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
		- Swallis Medical SAS : administrateur			

<p>Madame Catherine Dunand</p> <p>Représentant de CEMAG Invest, administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 9 mars 2017</p> <p>Date du dernier renouvellement : 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022</p>	<p>Mandats en cours :</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Promontoires : président - Saul Foundation for Progress : président - Cemag Invest SAS : président - Fondation FAAU : administrateur - Groupe Altavia : administrateur - Altavia France : administrateur <p><i>En qualité de représentant de Cemag Invest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aryballe Technologies SA: administrateur - Feeligreen SA: administrateur - Diabeloop SA: administrateur - Wandercraft SAS: administrateur - Faber Novel SAS: administrateur - Cosmo Tech SAS: administrateur <p><i>En qualité de représentant de Novinvest Partners:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - OSO-AI SAS : administrateur <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <ul style="list-style-type: none"> Metabolic Explorer : administrateur 	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	<p>Comité d'audit (président)</p> <p>Comité des nominations et rémunérations (membre)</p>
<p>Monsieur André Ulmann</p> <p>Administrateur</p>	<p>Date de 1ère nomination : 26 mai 2020</p> <p>Date de fin de mandat : à</p>	<p>Mandats en cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cemag SAS : président 	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non

Nom et prénom Mandat / Fonction opérationnelle dans la Société	Date de nomination et d'échéance du mandat	Principaux mandats et fonctions exercés en dehors de la Société et du Groupe au cours des 5 dernières années	Indépendance (1)	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Directeur médical	l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	- Cemag Care : président - HRA Pharma : administrateur - Physip : administrateur - IMP : administrateur - Fondation FAAU : président Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Asarina : administrateur			
Madame Hege Hellstrom Administrateur	Date de 1ère nomination : 26 mai 2020 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022	Mandats en cours : - Belnor BVBA : administrateur - Vivesto AB : administrateur - Camurus : administrateur - Jane Goddall Institute Belgium : administrateur et co-président Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Sobi AB : <i>President for Europe, Middle East, North Africa and Russia</i>	Oui	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non

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

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

(1) Au sens du code Middlednext.

(2) Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middlednext du fait de sa qualité de Président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 21 avril 2022 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de Président du Conseil et de Directeur Général de la Société sont dissociées.

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

12.1.1.2 Changements intervenus en 2021

Direction	Mandat	Nature du changement	Date d'effet
André Ulmann	Directeur Général	Démission	15 février 2021
Peter Meeus	Directeur Général	Nomination /Démission	15 février 2021/3 mai 2021
Didier Laurens	Directeur Général	Nomination	3 mai 2021
Nathalie Lemarié	Directeur Général Délégué (Pharmacien Responsable)	Démission	1 ^{er} juin 2021
Cédric de Boysson	Directeur Général Délégué (Pharmacien Responsable)	Nomination/ Démission	1 ^{er} juin 2021/31 juillet 2021
Sylvie Delpy	Directeur Général Délégué (Pharmacien Responsable)	Nomination/ Démission	31 juillet 2021/31 août 2021
Laurent Cassedanne	Directeur Général Délégué (Pharmacien Responsable)	Nomination	1 ^{er} septembre 2021

12.1.2 Autres mandats sociaux

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

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

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

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

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

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

Direction

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



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

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

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

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



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

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

Laurent est docteur en pharmacie (Paris XI).

Conseil d'Administration

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



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

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

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

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

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



Philippe Boucheron a plus de vingt ans d'expérience dans les investissements en sciences de la vie et occupe actuellement le poste de Directeur Adjoint des Investissements dans les Sciences de la Vie à Bpifrance.

De 1993 à 1996, Philippe était associé chez BioCapital LP, l'un des plus importants fonds de capital de risque canadiens dédié aux biotechnologies. En 1997, il rejoint l'équipe de recherche actions valeurs moyennes d'ING Barings Ferri, à Paris, qu'il dirige jusqu'en 2000 en se concentrant sur les valeurs biotechnologiques françaises et européennes cotées.

En 2000, il co-fonda Bioam Funds, dédié aux investissements de démarrage dans les sciences de la vie, en tant que Directeur des Investissements, puis, en 2004, en tant que Président du Directoire. Après la fusion de Bioam avec CDC Entreprises en juillet 2010,

Philippe a rejoint l'équipe des sciences de la vie de CDC Entreprises en tant que Directeur des Investissements.

CDC Entreprises, FSI et Oséo fusionnèrent pour former Bpifrance en 2013. Depuis lors, Philippe a occupé le poste de Directeur Adjoint des Investissements des Sciences de la Vie et siège au Comité des Investissements de Bpifrance. Il siège également aux Conseils d'administration de GamaMabs Pharma, NH TherAguix, Limflow et CorWave et au Conseil de surveillance d'Ademtech.

Philippe est ingénieur en génie biochimie et en génétique microbienne, diplômé de l'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA), et est titulaire d'un master scientifique en génie biochimique de l'Ecole Polytechnique de Montréal, au Canada et d'un MBA de l'INSEAD.

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



Thibaut Roulon est actuellement Directeur des Investissements de Bpifrance Investissement.

Scientifique de formation, il rejoint Bioam Gestion en 2005, société de capital-risque investissant dans les entreprises des sciences de la vie. En 2010, Bioam a été acquise par Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises), l'un des leaders français du capital investissement. Thibaut est responsable de la gestion des investissements dans les entreprises des sciences de la vie pour les fonds Bioam et InnoBio.

Thibaut a commencé sa carrière comme scientifique chez Anosys Inc., société de biotechnologie développant des immunothérapies contre le cancer, basée à Menlo Park en Californie.

Thibaut est diplômé de l'Ecole Centrale de Paris et titulaire d'un doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie..

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



Charlotte Sibley travaille dans le secteur de la santé depuis quarante ans. Elle a notamment fait bénéficier Pfizer de son expertise en études de marché et a mis ses connaissances en dispositifs médicaux au service de Johnson & Johnson. Au cours de sa carrière, Charlotte a également étendu son expertise aux domaines de l'industrie pharmaceutique mondiale chez Bristol-Myers Squibb et Pharmacia (maintenant Pfizer), de la biotechnologie chez Millennium Pharmaceuticals (maintenant Takeda Oncology) et des produits de consommation chez Lipton. Elle a créé le pôle américain de l'un des leaders britanniques d'études de marché, les rendant rentable en dix-huit mois dans un environnement hautement concurrentiel. Charlotte a également travaillé comme analyste de la sécurité pour l'industrie pharmaceutique chez Donaldson, Lufkin & Jenrette à New York.

Charlotte a été nommée Femme de l'Année 2008 par l'association des femmes d'affaires du secteur de la santé, le Healthcare

Businesswomen's Association, en reconnaissance de ses qualités de dirigeante, de son expertise en affaires et de ses conseils de qualité. Elle a également été citée parmi les personnes les plus inspirantes de l'industrie pharmaceutique par PharmaVoice en 2006. Elle siège aux conseils d'administration de Fort Hill Company et a précédemment siégé au conseil d'administration de Taconic Biosciences, Inc. jusqu'à sa vente en 2018. En 2014, elle était membre du Conseil d'administration d'American Pacific Corporation (NASDAQ : AMPAC), un important fabricant de principes actifs pharmaceutiques à façon et de chimie de spécialité.

Charlotte est titulaire d'un MBA en finance et marketing de la Booth Graduate School of Business de l'Université de Chicago et est membre dans chacune des deux catégories, Conseil d'administration et gouvernance, de l'Association Nationale des Administrateurs de Sociétés, la National Association of Corporate Directors (NACD).

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



Jean-Michel Petit est Directeur de Participation en Capital Innovation au sein d'IRDI Capital Investissement depuis 2003, pour les fonds IRDIInov, investissant dans des start-ups de deep tech situées dans le sud-ouest de la France. Il siège au Conseil d'administration de plusieurs sociétés qui composent son portefeuille telles que Gamamabs, , , Ademtech et, Exotrail, Solvionic, Azur Light technologies, SmartCatch, Micropep. Avant de rejoindre l'IRDI, Jean-Michel a passé dix ans au Canada, notamment au sein de la branche capital-risque de la Caisse de Dépôt du Québec où il a participé activement à des investissements au sein de sociétés et de fonds de capital-risque aussi bien au Canada, aux États-Unis qu'en Europe.

Jean-Michel est ingénieur Chimie Paris Tech et détient un master de l'Université de Montréal, ainsi qu'un MBA de l'Université McGill de Montréal, au Canada..

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



Catherine Dunand est diplômée de l'École Centrale de Lyon, a un MBA de l'INSEAD, et un diplôme d'administrateur certifié de Sciences Po/IFA (Institut Français des Administrateurs).

Catherine Dunand a occupé plusieurs postes de direction dans l'industrie pharmaceutique, dont ceux de dirigeante du marketing international et directrice générale de zones géographiques internationales dans des sociétés telles que Roussel Uclaf et Hoechst Marion Roussel, (aujourd'hui Sanofi) ou Servier. Elle a également mené à bien plusieurs missions de fusions et acquisitions, ainsi que des projets de réorganisation.

Puis, Catherine Dunand a dirigé plusieurs PME dans des contextes de LBO notamment.

Catherine s'est ensuite consacrée à des activités de conseil en stratégie et gouvernance pour des PME en croissance et s'est vu confier des mandats d'administrateur notamment pour des entreprises familiales, des sociétés cotées et des fonds de capital-investissement.

En 2016 Catherine Dunand a co fondé Cemag Invest, qui investit de manière minoritaire dans des sociétés de technologie et de santé, structure qu'elle dirige depuis lors.

Depuis 2019 Catherine est également présidente de SFFP, une fondation américaine dédiée à la santé des femmes, et depuis 2020 présidente du conseil d'administration de Diabeloop SA.

Depuis 2017 Catherine est présidente du comité d'audit d'Advicenne et depuis 2019, membre du comité des nominations et rémunérations.

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



André Ulmann se consacre depuis une trentaine d'années à la recherche et l'industrie pharmaceutique, ainsi qu'à la pratique médicale. Il conseille activement Advicenne depuis la conception jusqu'au développement de ses nouveaux médicaments.

André a été un des administrateurs de HRA Pharma, qu'il a fondée et dirigée jusqu'en 2009 avant d'en prendre la présidence. En 1999, HRA Pharma a lancé Norlevo, plus connu sous le nom de « pilule du lendemain ». Norlevo est maintenant disponible dans plus de cinquante pays et a fait de HRA Pharma un pionnier de la contraception d'urgence. Sous l'égide d'André, HRA Pharma est devenue une entreprise pharmaceutique socialement responsable qui conçoit et développe des produits et des dispositifs médicaux pour le traitement de maladies rares et de besoins médicaux non-satisfaits.

Docteur en Médecine et Docteur en Sciences, André a débuté sa carrière en néphrologie à l'Hôpital Necker à Paris

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



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

également membre du conseil d'administration de l'Institut Jane Goodall en Belgique.

De 2013 à 2018, elle a été présidente de Sobi, une entreprise biotechnologique suédoise spécialisée dans les maladies génétiques rares telles que l'hémophilie et les troubles métaboliques. Elle a organisé plusieurs lancements nationaux réussis de produits tels qu'Elocta® et Alprolix®, deux produits traitant les patients hémophiles.

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

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

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

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

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

Messieurs David Horn Solomon, Didier Laurens, Laurent Cassedanne et Madame Hege Hellstrom ne sont pas actionnaires mais sont titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir la section 19.1.4. du Document d'Enregistrement Universel).

Monsieur Didier Laurens est en outre titulaire d'un contrat de travail de Directeur Administratif et Financier conclu avec la Société. Monsieur Laurent Cassedanne est quant à lui titulaire d'un contrat de travail de Directeur Assurance Qualité conclu avec la Société.

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

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

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

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

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

13.1 Rémunérations versées et avantages en nature

Il est rappelé que les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général ont été dissociées par le Conseil d'Administration réuni le 23 décembre 2019.

Monsieur David Horn Solomon exerce les fonctions de Président du Conseil d'Administration depuis le 23 décembre 2019. Le Conseil d'Administration du 21 avril 2022 a annoncé la nomination de Monsieur Philippe Boucheron comme Président du Conseil d'administration d'Advicenne à l'issue de la prochaine Assemblée Générale Annuelle qui se tiendra le 9 juin 2022. Cette nomination fait suite à la décision de David Horn Solomon de ne pas solliciter le renouvellement de son mandat d'administrateur lors de la prochaine Assemblée Générale Annuelle, entraînant par conséquent, la cessation de ses fonctions de Président du Conseil d'administration à compter de cette même date

Les fonctions de Directeur Général sont exercées depuis le 3 mai 2021 par Monsieur Didier Laurens, Précédemment au cours de l'exercice écoulé, celles-ci ont été exercées Monsieur André Ulmann, de manière intérimaire de mars 2020 au 15 février 2021 jusqu'à sa démission, puis par Monsieur Peter Meeus du 15 février 2021 jusqu'au 3 mai 2021, jusqu'à sa démission et à la nomination de Monsieur Didier Laurens.

Les fonctions de Directeur Générale Délégué (et de pharmacien responsable) sont exercées par Monsieur Laurent Cassedanne depuis le 1^{er} septembre 2021. Précédemment, au cours de l'exercice écoulé, elles ont été exercées par Madame Nathalie Lemarié, jusqu'au 1^{er} juin 2021, date à laquelle celle-ci a démissionné de son mandat et a été remplacée par Monsieur Cédric de Boysson. Ce dernier a démissionné le 31 juillet 2021 pour être remplacé par Madame Sylvie Delpy, laquelle a été remplacée par Monsieur Laurent Cassedanne le 1^{er} septembre 2021, qui exerce aujourd'hui lesdites fonctions.

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

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
David H. Solomon⁽¹⁾ – Président du Conseil d'Administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	141.667 €	180 000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	0 €	106 800 € ⁽³⁾
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	141.667 €	286 800 €

⁽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.

⁽³⁾ Monsieur David H. Solomon a bénéficié d'une attribution de 40.000 BSPCE 2021 Administrateurs décidée par le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021. Pour plus de détail, voir tableau n° 4 « BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achats d'actions attribués durant

l'exercice clos le 31 décembre 2021 à chaque mandataire social par la Société et par toute société du groupe » ainsi que le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

	Exercice 2020	Exercice 2021
André Ulmann - Directeur Général (à partir du 12 mars 2020 jusqu'au 15 février 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice ⁽²⁾	19.226 €	201 650 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées durant 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 cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	N/A
Total	19.226 €	201 650 €

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

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
Peter Meeus - Directeur Général (du 15 février 2021 au 3 mai 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice ⁽¹⁾	N/A	240 533 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées durant 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 cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	N/A
Total	N/A	240 533 €

(1) Monsieur Peter Meeus a été nommé Directeur Général de la Société le 15 février 2021, en remplacement de Monsieur André Ulmann. A la suite de sa démission le 3 mai 2021, il sera ensuite remplacé par Monsieur Didier Laurens qui exerce les fonctions de Directeur Général depuis cette date.

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
Didier Laurens - Directeur Général (à partir du 3 mai 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice ⁽²⁾	N/A	85 897 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées durant l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	667 500 € ⁽³⁾
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	N/A
Total	N/A	753 397 €

(1) Monsieur Didier Laurens a été nommé Directeur Général de la Société le 3 mai 2021, en remplacement de Monsieur Peter Meeus.

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

(3) Monsieur Didier Laurens a bénéficié d'une attribution de 250.000 BSPCE 2021 DG décidée par le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021. Pour plus de détail, voir tableau n° 4 « BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achats d'actions attribués durant l'exercice clos le 31 décembre 2021 à chaque mandataire social par la Société et par toute société du groupe » ainsi que le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

	Exercice 2020	Exercice 2021
Nathalie Lemarié – Directeur Général délégué (jusqu'au 1^{er} juin 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	114.678 €	68 491 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	114.678 €	68 491 €

(1) Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 1^{er} juin 2021.

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
Cédric de Boysson – Directeur Général délégué (à partir du 1 ^{er} juin 2021 jusqu'au 31 juillet 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	N/A	46 902 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	0
Total	N/A	46 902 €

⁽¹⁾ Monsieur Cédric de Boysson a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 31 juillet 2021.

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
Sylvie Delpy – Directeur Général délégué (à partir du 31 juillet 2021 jusqu'au 31 août 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	N/A	37 356 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	0
Total	N/A	37 356 €

⁽¹⁾ Madame Sylvie Delpy a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 31 août 2021.

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

	Exercice 2020	Exercice 2021
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué (depuis le 1^{er} septembre 2021) ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	N/A	61 026 €
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 (3)e	N/A	106 800 €

Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	0
Total	N/A	167 826 €

⁽¹⁾ Monsieur Laurent Cassedanne a nommé aux fonctions de Directeur Général délégué depuis le 1^{er} septembre 2021.

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

⁽³⁾ Monsieur Laurent Cassedanne a bénéficié d'une attribution de 40.000 BSPCE 2021-3 décidée par le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021. Pour plus de détail, voir tableau n° 4 « BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achats d'actions attribués durant l'exercice clos le 31 décembre 2021 à chaque mandataire social par la Société et par toute société du groupe » ainsi que le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2019, 2020 et 2021 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration ⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	1.667 €	N/A	60.000 €	60.000 €	60.000 €	60.000 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	80.000 € ⁽⁵⁾	80.000 € ⁽⁵⁾	120 000 € ⁽⁵⁾	120 000 € ⁽⁵⁾
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	1.000€	N/A	16.000 €	16.000 €	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	2.667 €	N/A	156.000 €	156.000 €	180 000 €	180 000 €

⁽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. Cette rémunération a été portée à 80.000 Euros annuelle à compter du 1^{er} janvier 2022.

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

⁽⁴⁾ Rémunération due au titre de ses fonctions de Président du Conseil d'Administration.

⁽⁵⁾ Rémunération exceptionnelle due en raison de missions exceptionnelles d'accompagnement du directeur général dans le cadre, d'une part, entre le 1^{er} avril 2020 et le 31 août 2020, de la réorganisation de la Société, d'autre part, entre le 1^{er} octobre 2020 et le 31 décembre 2020, dans le cadre de la réorganisation de la Société, des relations avec les investisseurs et des stratégies de business développement (partenariats, processus de fusions-acquisitions...), laquelle s'est poursuivie sur l'exercice 2021.

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
André Ulmann – Directeur Général (à partir du 12 mars 2020 jusqu'au 15 février 2021) ⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	N/A	N/A	19.226 €	19.226 €	201 650 €	201 650 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	19.226 €	19.226 €	201 650 €	201 650 €

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

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

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

⁽⁴⁾ Rémunération également constituée d'un contrat de consulting via CEMAG CARE

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Peter Meeus – Directeur Général (à partir du 15 février 2021 jusqu’au 3 mai 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A	65 972 €	65 972 €
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle ⁽⁴⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	141 491 €	141 491 €
Rémunération au titre du mandat d’administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature ⁽⁵⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	33 070 €	33 070 €
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	240 533 €	240 533 €

(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 Peter Meeus a été nommé Directeur Général à compter du 15 février 2021 jusqu’à sa démission le 3 mai 2021, date à laquelle il a été remplacé par Monsieur Didier Laurens qui exerce les fonctions de Directeur Général depuis cette date.

(4) Monsieur Peter Meeus a notamment bénéficié de la prise en charge par la Société des frais de déménagement et d’installation en France à hauteur d’une somme de 16 491 euros (lesquels ne pouvaient pas excéder 60.000 Euros). Ce montant inclut également l’indemnité transactionnelle versée postérieurement à son départ..

(5) Les avantages en nature résultaient (i) de la mise à disposition d’un logement meublé en région parisienne dont le montant ne pouvait excéder 3.000 Euros par mois (charges comprises), (ii) de la mise à disposition d’un véhicule de fonction pour un montant maximum de 500 Euros par mois et (iii) la mise en place d’une complémentaire santé au profit de ce dernier et de sa famille.

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Didier Laurens – Directeur Général (à partir du 15 février 2021 jusqu’au 3 mai 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	85 897 €	85 897 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre du mandat d’administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	85 897 €	85 897 €

(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 Didier Laurens a été nommé Directeur Général le 3 mai 2021.

(4) Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social. La rémunération de Monsieur Didier Laurens au titre du mandat de Directeur Général a été fixée à 15.000 Euros annuels pour l’exercice 2021. Celle-ci a été portée à la somme de 30.000 Euros annuels à compter du 1^{er} janvier 2022 aux termes d’une décision du Conseil d’Administration du 3 décembre 2021. La rémunération fixe au titre de son contrat de travail au titre de l’exercice de ses fonctions de Directeur Administratif et Financier avait été fixée à la somme de 160.000 Euros annuelle. Le Conseil d’Administration du 3 mai 2021 a estimé que les fonctions salariées de Monsieur Didier Laurens au titre de son contrat de travail en qualité de Directeur Administratif et Financier étaient distinctes de son mandat de Directeur Général et a autorisé le cumul des fonctions de salarié et de mandataire social.

(5) La part variable de la rémunération de Monsieur Didier Laurens au titre de son contrat de travail peut représenter jusqu’à 30 % de sa rémunération annuelle brute, fonction de l’atteinte d’objectifs qualitatifs/quantitatifs déterminés par le Conseil d’Administration sur proposition du Comité des nominations et des rémunérations. Le pourcentage de réalisation des objectifs a été fixé à 80 % au regard des réalisations de la société au titre de la part variable applicable à l’ensemble de l’équipe de la direction, le Conseil d’administration du 3 décembre 2021 ayant considéré que les objectifs fixés le 28 avril 2021 étant devenus obsolètes après la revue d’activité d’octobre 2021. Le pourcentage maximal que peut représenter la part variable de la rémunération de Monsieur Didier Laurens au titre de son contrat de travail a été porté à 40 % à compter du 1^{er} janvier 2022, aux termes d’une décision du Conseil d’Administration du 3 décembre 2021.

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Nathalie Lemarié – Directeur Général délégué (au cours de l'exercice 2021 jusqu'au 1^{er} juin 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	97.198 €	97.198 €	99.678 €	99.678 €	42 125 €	42 125 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	0	14.000 €	0	15.000 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	26 366 € ⁽⁶⁾	26 366 € ⁽⁶⁾
Rémunération au titre mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	97.198 €	111.198 €	99.678 €	114.678 €	68 491 €	68 491 €

⁽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 et au titre de son contrat de travail

⁽³⁾ Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 1^{er} juin 2021.

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

⁽⁵⁾ Madame Nathalie Lemarié bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 14.500€ (i) pour l'exercice 2019 et (ii) de 16 800 € pour l'exercice 2020 versée en fonction de l'avancement des projets de recherche et développement.

⁽⁶⁾ Correspond aux différentes indemnités liées à la fin de son contrat de travail (indemnité de congés payés, préavis, solde RTT, non concurrence..).

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Cédric de Boysson – Directeur Général délégué (à partir du 1^{er} juin 2021 jusqu’au 31 juillet 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A	46 902 € ⁽⁴⁾	46 902 € ⁽⁴⁾
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre mandat d’administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	46 902 €	46 902 €

⁽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 Cédric de Boysson a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 31 juillet 2021.

⁽⁴⁾ Rémunération selon un contrat de consulting

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Sylvie Delpy – Directeur Général délégué (à partir du 31 juillet 2021 jusqu’au 3 août 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A	37 356 € ⁽⁴⁾	37 356 € ⁽⁴⁾
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre mandat d’administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	37 356 €	37 356 €

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

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

⁽³⁾ Madame Sylvie Delpy a démissionné de ses fonctions de Directeur Général délégué à compter du 31 août 2021.

⁽⁴⁾ Rémunération selon un contrat de consulting

	Exercice 2019		Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué (à partir du 1^{er} septembre 2021)⁽³⁾						
Rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A	61 026 € ⁽⁴⁾	61 026 € ⁽⁴⁾
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération au titre mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	N/A	N/A	N/A	N/A	61 026 €	61 026 €

⁽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 Laurent Cassedanne a été nommé aux fonctions de Directeur Général délégué le 1^{er} septembre 2021.

⁽⁴⁾ Rémunération exclusivement au titre de son contrat de travail de Directeur Assurance Qualité conclu avec la Société le 12 juillet 2021

Tableau n°3 : Tableau sur les rémunérations au titre du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020		Montants versés au cours de l'exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration, administrateur indépendant*						
Rémunérations (fixe, variable)	1.000 €	-	-	-	60 000 € ⁽³⁾	60 000 € ⁽³⁾
Autres rémunérations					120 000 € ⁽³⁾	120 000 € ⁽³⁾
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽⁴⁾	-	-	-	-	106 800 €	106 800 €
Madame Charlotte Sibley, administratrice indépendante*						
Rémunérations (fixe, variable) ⁽⁵⁾	14.000 €	5.000 €	14.000 €	14.000 €	22 500 €	0
Autres rémunérations					N/A	N/A
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽⁴⁾	-	-	-	-	26 700 €	26 700 €
Madame Hege Hellstrom, administratrice indépendante*						
Rémunérations (fixe, variable) ⁽⁵⁾	-	-	7.000 €	7.000 €	9 000 €	0
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽⁴⁾					66 750 €	66 750 €
Monsieur Philippe Boucheron, représentant de BPI France Investissement, administrateur						

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2019		Montants versés au cours de l'exercice 2020		Montants versés au cours de l'exercice 2021	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Thibaut Roulon, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Jean-Michel Petit, représentant de Irdi Soridec Gestion, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Madame Catherine Dunand, représentant de CEMAG Invest, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-

Monsieur André Ulmann, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	9 000 €	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-

** au sens du Code Middledent. Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middledent du fait de sa qualité de Président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 21 avril 2022 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.*

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

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

(3) Cf Tableau n°2 « Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

(4) Monsieur David Horn Solomon, Mesdames Charlotte Sibley et Hege Hellstrom ont bénéficié d'une attribution de BSPCE dits « BSPCE 2021 Administrateurs » décidée par le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021 à hauteur respectivement de 40.000, 10.000 et 25.000 BSPCE Administrateurs. Pour plus de détail, voir le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

(5) Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021, les administrateurs indépendants ont perçu à titre de rémunération une somme de 2.000 Euros par séance du Conseil d'Administration à laquelle ils ont participé physiquement (réduite de moitié en cas de participation par visio conférence ou conférence téléphonique) et une somme de 1.000 Euros par séance de comité à laquelle ils ont participé (réduite de moitié en cas de participation par visio conférence ou conférence téléphonique). Le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021 a modifié les dispositions concernant la rémunération des administrateurs indépendants à l'effet de prévoir à compter du 1^{er} janvier 2022 (i) une rémunération annuelle de 20.000 Euros par an (réduite de 20 % en cas d'absence à plus de deux séances du Conseil au cours de l'exercice) et (ii) un montant complémentaire de 2.500 Euros par séance d'un comité.

Tableau n°4 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions attribués durant l'exercice clos le 31 décembre 2021 à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du groupe.

	Exercice 2021
Monsieur David Horn Solomon – Président du Conseil d'Administration	
Date de l'Assemblée Générale Mixe	14 juin 2021
Date du Conseil d'Administration ayant décidé l'attribution	3 décembre 2021
Nombre de BSPCE attribués	40.000
Prix d'exercice	8,47 euros
Période de validité	10 ans (jusqu'au 3 décembre 2031) (1)
Conditions de performance (2)	Non
Valorisation de l'attribution	106 800 €

(1) Les BSPCE 2021 Administrateurs deviendront exerçables à hauteur de (i) un tiers à compter du 3 décembre 2022, puis (ii) un tiers à compter de chaque année écoulée à compter du 3 décembre 2022, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée.

	Exercice 2021
Monsieur Didier Laurens – Directeur Général (depuis le 3 mai 2021)	
Date de l'Assemblée Générale Mixe	14 juin 2021
Date du Conseil d'Administration ayant décidé l'attribution	3 décembre 2021
Nombre de BSPCE attribués	250.000
Prix d'exercice	8,47 Euros
Période de validité	10 ans (jusqu'au 3 décembre 2031) (1)
Conditions de performance (2)	Oui
Valorisation de l'attribution	667 500 €

(1) Les BSPCE 2021 DG deviendront exerçables à raison de (i) 25.000 BSPCE à la date anniversaire du mandat de Directeur Général, soit au 3 mai 2022, (ii) à raison de 6.250 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé à compter du 3 mai 2022, (iii) à hauteur de 9.375 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé à compter du 21 janvier 2022, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée.

(2) L'exercice des BSPCE 2021_{DG} est subordonné à l'atteinte de deux conditions de performance cumulatives. Pour des raisons de confidentialité, il ne sera pas donné plus d'informations sur les conditions de performance.

		Exercice 2021
Monsieur Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué (depuis le 1^{er} septembre 2021)		
Date de l'Assemblée Générale Mixe	14 juin 2021	
Date du Conseil d'Administration ayant décidé l'attribution	3 décembre 2021	
Nombre de BSPCE attribués	40.000	
Prix d'exercice	8,47 Euros	
Période de validité	10 ans (jusqu'au 3 décembre 2031) (1)	
Conditions de performance (2)	Oui	
Valorisation de l'attribution	106 800 €	

(1) Les BSPCE 2021-3 deviendront exerçables à hauteur de (i) 25 % à l'expiration d'un an à compter du 3 décembre 2022 ou de l'entrée en fonction, le solde soit 75% devenant exerçables à raison de 1/12^{ème} (soit 6,25 %) à l'expiration de chaque trimestre écoulé, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée.

(2) L'exercice des BSPCE 2021-3 est subordonné à l'atteinte d'une condition de performance liée à un critère qualitatif devant être réalisée au cours de l'exercice 2022. Pour des raisons de confidentialité, il ne sera pas donné plus d'informations sur la condition de performance.

Tableau n° 5 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice clos le 31 décembre 2021 par chaque dirigeant mandataire social.

Nom du dirigeant mandataire social	Date d'exercice	Nature des BSPCE exercées	Nombre des BSPCE exercées	Nombre d'actions souscrites par exercice des BSPCE	Prix unitaire	Montant de la souscription
Nathalie Lemarié (DGD)	07/05/2021	BSPCE 2013 pool1	1.000	5.000	3.22 €	16.100 €

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

Néant.

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

Néant.

Tableau n° 8 Historique des attributions de BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions aux mandataires sociaux

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

Tableau n°9 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions attribués aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	BSPCE 2013	BSPCE 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Nombre de BSPCE attribués par la Société et toute autre société du Groupe, aux dix salariés non-mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité au 31 décembre 2021	21 782	29 000	0	67.500	91.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des BSPCE au 31 décembre 2021	107 910	85 000	0	67.500	91.000
Prix de souscription d'une action (en euros)	3,22	7,54	14,03	7,24	8,47
Nombre de BSPCE exercés au cours du dernier exercice clos le 31 décembre 2021	0	0	0	0	0

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2021, un salarié de la Société a exercé 1 400 BSPCE 2013 le 15 avril 2022 donnant lieu à l'émission de 7 000 actions nouvelles de valeur nominale de 0,20 euro, chaque BSPCE 2013 donnant droit à la souscription de 5 actions nouvelles compte tenu des opérations de division de la valeur nominale décidée par l'assemblée générale mixte en date du 24 octobre 2017.

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

Néant.

Tableau n° 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
David H. Solomon – Président du Conseil d'Administration		X		X		X		X
Date début mandat :	23 décembre 2019.							
Fin mandat :	A l'issue de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.							
André Ulmann - Directeur Général		X		X		X		X
Date début mandat :	12 mars 2020.							
Fin mandat :	15 février 2021.							
Peter Meus – Directeur Général		X		X		X ⁽¹⁾	X ⁽¹⁾	
Date début mandat :	15 février 2021							
Fin mandat :	3 mai 2021							
Didier Laurens – Directeur Général	X ⁽²⁾			X		X	X ⁽³⁾	
Date début mandat :	3 mai 2021							
Fin mandat :	Illimité							

Nathalie Lemarié - Directeur Général délégué	X ⁽⁴⁾			X		X	X ⁽⁵⁾	
Date début mandat :	28 septembre 2012.							
Renouvellements :	29 septembre 2017, 12 mars 2020.							
Fin mandat :	1 ^{er} juin 2021.							
Cédric de Boysson – Directeur Général délégué		X		X		X		X
Date début mandat :	1 ^{er} juin 2021							
Fin mandat :	31 juillet 2021							
Sylvie Delpy – Directeur Général délégué		X		X		X		X
Date début mandat :	31 juillet 2021							
Fin mandat :	31 août 2021							
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué	X ⁽⁶⁾			X		X	X ⁽⁷⁾	
Date début mandat :	1 ^{er} septembre 2021							
Fin mandat :	Fin du mandat du Directeur Général							

- (1) 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 bénéficiait 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 août 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 août 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 était 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.
- (2) Contrat de travail en tant que Directeur Administratif et Financier. Le Conseil d'Administration du 3 mai 2021 a confirmé le cumul du contrat de travail avec l'exercice du mandat social.
- (3) Aux termes de son contrat de travail, en contrepartie de son obligation de non-concurrence, Monsieur Didier Laurens percevra, après la cessation effective de son contrat de travail et pour une durée de deux ans à compter de cette date, une indemnité mensuelle égale à 33% de la rémunération fixe et variable mensuelle moyenne brute reçue au cours des 12 derniers mois de présence au sein de la Société.
- (4) Contrat de travail en qualité de directeur des affaires réglementaires conclu le 15 octobre 2012. Le Conseil d'Administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Madame Nathalie Lemarié a démissionné de ses fonctions avec effet le 1^{er} juin 2021.

- (5) *Aux termes de son contrat de travail, en contrepartie de son obligation de non-concurrence, Madame Nathalie Lemarié percevra, après la cessation effective de son contrat de travail et pour une durée de deux ans à compter de cette date, une indemnité mensuelle égale à 33% de son salaire mensuel brut.*
- (6) *Contrat de travail de Directeur Assurance Qualité conclu le 12 juillet 2021 que ce dernier cumule avec son mandat social de Directeur Général délégué.*
- (7) *Aux termes de son contrat de travail, en contrepartie de son obligation de non-concurrence, Monsieur Laurent Cassedanne percevra, après la cessation effective de son contrat de travail et pour une durée de deux ans à compter de cette date, une indemnité mensuelle égale à 33% de la rémunération fixe et variable mensuelle moyenne brute reçue au cours des 12 derniers mois de présence au sein de la Société.*

13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

A l'exception des provisions pour indemnités légales de départ à la retraite détaillées sous la note 7.1.10. de l'annexe aux comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurant à la section 18.1.5. du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres de la direction et du Conseil d'Administration.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux susvisés.

13.3 Opérations sur titres de dirigeants

Au cours de l'exercice 2021, 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 :

Néant.

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Composition et fonctionnement du Conseil d'Administration – date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

14.1.1.1 Liste des membres du Conseil d'Administration

Les informations relatives aux (i) membres des organes d'administration et de direction en fonction et (ii) à la date d'expiration de leurs mandats à la date du Document d'Enregistrement Universel font l'objet des développements présentés à la section 12.1 « Dirigeants et administrateurs » du Document d'Enregistrement Universel.

La durée des mandats d'administrateurs est fixée à trois années par l'article 11.1 des statuts de la Société.

14.1.1.2 Représentation des femmes et des hommes au sein du Conseil d'Administration

Jusqu'à la date de transfert de la Société sur Euronext Growth Paris intervenu le 30 mars 2022, le Conseil d'Administration respectait les obligations en termes de mixité imposées par les articles L.225-18-1 et L.22-10-3 du Code de commerce, dans la mesure où constitué de huit membres, l'écart entre les hommes et les femmes n'était pas supérieur à deux sièges.

En effet, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 et jusqu'au 30 mars 2022 – date de transfert de la Société sur Euronext Growth -, le Conseil d'Administration était composé de 8 membres : 5 mandats d'administrateurs sont exercés par des hommes et 3 mandats d'administrateurs sont exercés par des femmes.

Depuis le transfert de cotation sur Euronext Growth Paris intervenu le 30 mars 2022, cette disposition n'est plus applicable.

Néanmoins, la Société entend conserver une représentation équilibrée au sein de son Conseil d'Administration.

Cette représentation équilibrée se retrouve également au sein des Comités d'audit et de nomination et de rémunérations.

14.1.1.3 Administrateurs indépendants

Le Conseil d'Administration comporte trois administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext, à savoir Madame Hege Hellstrom, Madame Charlotte Sibley et Monsieur David Horn Solomon, permettant ainsi à la Société d'être en conformité avec la troisième recommandation du Code MiddleNext concernant le nombre d'administrateurs indépendants, lequel doit être au moins égal à deux.

Lors de sa réunion du 21 avril 2022, le Conseil d'Administration a vérifié que les critères d'indépendance au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext, étaient toujours satisfaits pour ces trois administrateurs, à savoir :

Critères d'indépendance du Code MiddleNext	David Horn Solomon	Hege Hellstrom	Charlotte Sibley	Explications en cas de non-conformité
Ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années	Conforme (1)	conforme	conforme	–

Ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier ou banquier etc.) et ne pas l'avoir été au cours des deux dernières années ;	Conforme	Conforme	Conforme	–
Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droits de vote significatifs	conforme	conforme	conforme	–
Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	conforme	conforme	conforme	–
Ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années	conforme	conforme	conforme	–
Conclusion	Indépendant	Indépendant	Indépendant	–

(1) 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.

Par ailleurs il n'existe aucune relation d'affaires entre chaque administrateur indépendant et la Société, à l'exception de Madame Hege Hellstrom par le biais de sa société BELNOR bvba, laquelle n'est pas considérée comme significative.

14.1.1.4 Déontologie des Administrateurs

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.

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.

Le règlement intérieur du Conseil d'Administration prévoit également notamment des dispositions (i) 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 (se référer à la section 13 du Document d'Enregistrement Universel), (ii) un devoir de confidentialité, (iii) une obligation de diligence et d'assiduité, (iv) une obligation de non concurrence et (v) une obligation et un droit d'information.

14.1.2 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'Administration

14.1.2.1 Règlement intérieur du Conseil d'Administration

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.

Le règlement intérieur du Conseil d'Administration précise notamment, le rôle et la composition du Conseil d'Administration, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'Administration de la Société en complément des dispositions légales et statutaires applicables et les dispositions applicables au Comité d'audit et au Comité des nominations et des rémunérations.

Le règlement intérieur autorise, en outre, le recours aux moyens de visioconférence ou de télécommunication pour la tenue des réunions du Conseil d'Administration, à l'exception des décisions suivantes :

- arrêté des comptes annuels et du rapport de gestion ;
- établissement des comptes consolidés et, le cas échéant, du rapport sur la gestion du groupe.

14.1.2.2 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 événements significatifs de la Société.

14.1.2.3 Pouvoirs du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration 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.
- proposer à l'Assemblée Générale la désignation des Commissaires aux comptes.

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

14.1.2.4 Compte-rendu de l'activité du Conseil d'Administration au cours de l'exercice écoulé

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 2021, 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.

14.1.2.5 Comités spécialisés

Le Conseil d'Administration a mis en place deux comités spécialisés : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations

Les dispositions concernant ces Comités sont présentées à la section 14.34 du Document d'Enregistrement Universel.

14.1.3 Président du Conseil d'Administration

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'Assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

14.1.4 Fonctionnement de la Direction Générale

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.

Sur la proposition du Directeur Général, le Conseil d'Administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le Directeur Général en qualité de Directeur Général délégué. En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux délégués. Le Conseil d'Administration fixe leur rémunération. A l'égard des tiers, les Directeurs Généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société est liée aux membres de ses organes d'administration et de direction par les contrats suivants :

- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 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.

Ce contrat n'a pas été renouvelé en 2021.

- 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.

Ce contrat s'est poursuivi en 2021.

- Le Conseil d'Administration de la Société, lors de sa réunion du 3 décembre 2021, 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 Chief Commercial Officer, pour une durée de 12 mois renouvelable, sur la base de 2,5 jours par semaine. Cette mission serait rémunérée contractuellement à hauteur de 1.200 euros HT par jour et pourrait éventuellement être assortie d'une prime de succès ne pouvant excéder 20 % de la rémunération annuelle. Il est précisé que Madame Hege Hellstrom n'a pas pris part au vote de ces autorisations.
- Dans le cadre d'un contrat de prestation informatique relatif à la refonte du site vitrine de la société, le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice s'élève à 10 000 €. Cette prestation a été rendue par la société FABERNOVEL SAS dont CEMAG INVEST représenté par Madame Catherine DUNAND, administrateur de la Société, est administrateur.
- Un contrat de consulting relatif à la sécurité des systèmes d'information a été signé le 12 avril 2021 avec la société PHARNEXT SA dont Monsieur David Horn Solomon, président du conseil d'administration de la Société, est directeur général. Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice s'élève à 35 700 €.

Se référer également à la section 17.2 du Document d'Enregistrement Universel.

14.3 Informations sur les comités spécialisés

14.3.1 Comité d'audit

La Société a mis en place, par décision Conseil d'Administration du 31 mars 2017, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres du comité d'audit, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le Conseil d'Administration du 29 septembre 2017.

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

14.3.1.1 Composition

Le comité d'audit est composé d'au moins deux membres, dans la mesure du possible indépendants, désignés par le Conseil d'Administration, après avis du comité des nominations et des rémunérations, parmi ses membres. Au moins, un des membres indépendants doit posséder des compétences particulières en matière financière, comptable ou de contrôle légal des comptes, pour répondre aux recommandations du Code Middlenext auquel entend se référer la Société.

Conformément au Code Middlenext, le Président du comité d'audit est choisi parmi les membres indépendants du Conseil d'Administration (sauf cas très particulièrement motivés), pour la durée de son mandat de membre du comité.

La durée des mandats des membres du comité d'audit ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité d'audit est renouvelable sans limitation. Les membres du comité d'audit peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'Administration.

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'Administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité d'audit sont :

- Catherine Dunand, président

- Thibaut Roulon, et
- David Horn Solomon (administrateur indépendant)
- Jean-Michel Petit.

14.3.1.2 *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.

Il doit rendre compte régulièrement de l’exercice de ses missions et informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

14.3.1.3 *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 échéant, trimestriels (dans chaque cas consolidé le cas échéant), sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité cinq jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du Conseil d’Administration de la Société.

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

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

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

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

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le comité peut entendre tout administrateur de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission. Le président du comité en informe au préalable le Conseil d'Administration. En particulier, le comité a la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière.

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

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

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

Les propositions du comité sont présentées au Conseil d'Administration.

14.3.1.4 *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.

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

14.3.1.5 *Compte rendu de l'activité du comité d'audit*

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le comité d'audit s'est réuni 4 fois avec un taux de participation de 100%, les 28 avril, 3 juin, 15 septembre et 18 novembre 2021.

14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations

La Société a mis en place, par décision Conseil d'Administration du 10 juin 2011, un comité des nominations et des rémunérations. Les membres de ce comité, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le Conseil d'Administration du 29 septembre 2017. Le Conseil d'Administration du même jour a revu la composition du comité des nominations et des rémunérations.

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

14.3.2.1 *Composition*

Le comité des nominations et des rémunérations est composé d'au moins deux membres, dans la mesure du possible indépendants, désignés par le Conseil d'Administration parmi ses membres. Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun administrateur exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations, conformément aux recommandations du Code Middlenext auquel entend se référer la Société.

Conformément au Code Middlenext, le président du comité des nominations et des rémunérations est choisi parmi les membres indépendants du Conseil d'Administration (sauf cas très particulièrement motivés), pour la durée de son mandat de membre du comité.

La durée des mandats des membres du comité des nominations et des rémunérations ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité des nominations et des

rémunérations est renouvelable sans limitation. Les membres du comité des nominations et des rémunérations peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le Conseil d'Administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du Conseil d'Administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité des nominations et des rémunérations sont :

- Philippe Boucheron, président
- Catherine Dunand, et
- Charlotte Sibley (administrateur indépendant).

Attributions

Le comité des nominations et des rémunérations est notamment chargé :

- en matière de nominations :
 - de présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur la composition du Conseil d'Administration et de ses comités ;
 - de proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste de ses membres pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code Middledent;
 - d'établir un plan de succession des dirigeants de la Société et d'assister le Conseil d'Administration dans le choix et l'évaluation des membres du Conseil d'Administration ;
 - de préparer la liste des personnes dont la désignation comme membre du Conseil d'Administration peut être recommandée ; et
 - de préparer la liste des membres du Conseil d'Administration dont la désignation comme membre d'un comité du conseil peut être recommandée.
- en matière de rémunérations :
 - d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction en matière de rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
 - d'examiner la rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
 - d'examiner les principaux objectifs de tout plan d'actions gratuites dont la mise en place serait envisagée au bénéfice des salariés de la Société ;
 - de formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :

- la rémunération, y compris au titre d'une mission spécifique, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des mandataires sociaux. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux mandataires sociaux éligibles à ce type de mécanisme,
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les administrateurs, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du Conseil d'Administration ;
 - de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du Conseil d'Administration ; et
 - de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des nominations et des rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Modalités de fonctionnement

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

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

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

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

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

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le président du Conseil d'Administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité des nominations et des rémunérations, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation. Les autres membres de la direction générale ne sont pas présents aux réunions du comité des nominations et rémunérations et n'assistent pas non plus aux délibérations du Conseil d'Administration relatives à leur rémunération.

Le comité des nominations et des rémunérations peut demander au président du Conseil d'Administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité ou le président de

séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

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

Les propositions du comité sont présentées au Conseil d'Administration.

Rapports

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

Compte-rendu de l'activité du comité des nominations et des rémunérations

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le comité s'est réuni 5 fois avec un taux de participation de 100%, le 4 janvier 2021, 28 avril, 11 mai, 8 juillet et le 3 décembre 2021.

14.4 Gouvernement d'entreprise

La Société a désigné le Code Middledext comme code de référence, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code Middledext, étant précisé que la Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble de ces recommandations.

Recommandations du Code Middledext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
Le pouvoir de surveillance			
R1 : Déontologie des membres du conseil	X		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X ⁽¹⁾		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Formation des membres du conseil			X ⁽²⁾
R6 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R7 : Mise en place de comités			X ⁽³⁾
R8 : Mise en place d'un comité spécialisé sur la responsabilité sociale et environnementale des entreprises (RSE)			X ⁽⁴⁾

Recommandations du Code Middlednext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R10 : Choix de chaque membre du conseil	X		
R11 : Durée des mandats des membres du conseil			X ⁽⁵⁾
R12 : Rémunération des membres du conseil	X		
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X ⁽⁶⁾	
R14 : Relation avec les actionnaires	X		
Le pouvoir exécutif			
R15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise	X		
R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 : Préparation de la succession des dirigeants	X		
R18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X ⁽⁷⁾		
R19 : Indemnités de départ	X		
R20 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X ⁽⁸⁾	
R22 : Revue des points de vigilance	X		

⁽¹⁾ A la date du présent rapport, le Conseil d'Administration estime qu'il dispose en les personnes de David H. Solomon, de Charlotte Sibley et de Hege Hellstrom de trois membres indépendants au sens des dispositions du Code Middlednext. Bien que David H. Solomon ne respecte pas l'intégralité des critères définis par le Code Middlednext du fait de sa qualité de Président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration a estimé lors de sa séance du 21 avril 2022 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

⁽²⁾ La Société entend étudier la mise en place d'un plan de formation triennal et faire un point chaque année sur son avancement.

⁽³⁾ En fonction des compétences spécifiques du ou des administrateurs indépendants que la Société pourrait nommer au sein du Conseil d'Administration, la présidence de certains comités pourrait être confiée à l'un d'entre eux. La Société estime qu'à la date du présent rapport, chacune des personnes nommées à la présidence des comités spécialisés de la Société est la plus à même d'exercer cette fonction, notamment concernant le comité d'audit au regard de ses compétences en matières comptable et financière, et plus particulièrement de gestion de la trésorerie et des dépenses en immobilisations et de fonctionnement ou d'analyse des plans d'affaires.

⁽⁴⁾ La Société étudie l'opportunité de mettre en place un comité spécialisé en RSE à la suite de la nouvelle recommandation du Code Middlednext publié en septembre 2021.

⁽⁵⁾ L'échelonnement du renouvellement des mandats des administrateurs ne pourra pas se faire dans l'immédiat dans la mesure où les administrateurs actuels ont tous été nommés ou ont vu leur mandat renouvelé au cours de l'année 2020. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'Assemblée Générale arrêtant les comptes de l'exercice 2022, l'Assemblée Générale extraordinaire pourrait alors décider de renouveler certains mandats pour une durée de mandat exceptionnellement plus courtes afin de mettre en œuvre un échelonnement.

⁽⁶⁾ La Société entend mettre en place une évaluation des travaux du Conseil d'Administration courant 2022.

⁽⁷⁾ *Compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience et de l'expertise spécifique de Didier Laurens, le Conseil d'Administration a autorisé le cumul du contrat de travail de ce dernier avec son mandat social.*

⁽⁸⁾ *L'exercice des BSA et/ou BSPCE attribués à certains dirigeants mandataires sociaux de la Société n'est pas toujours été soumis à des conditions de performance, étant toutefois précisé que l'attribution dont a bénéficié Monsieur Didier Laurens est soumise à conditions de performance. L'attribution dont a bénéficié également Monsieur Laurent Cassedanne est soumise à une condition de performance. Les BSPCE attribués sont assortis d'une condition de présence afin de s'assurer d'une stabilité du management dans le temps.*

14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise

Le Conseil d'Administration du 21 avril 2022 a nommé Monsieur Philippe Boucheron Président du Conseil d'Administration d'Advicenne, à l'issue de la prochaine Assemblée Générale Annuelle qui se tiendra le 9 juin 2022. Cette nomination fait suite à la décision de David Horn Solomon de ne pas solliciter le renouvellement de son mandat d'administrateur lors de la prochaine Assemblée Générale Annuelle, entraînant par conséquent, la cessation de ses fonctions de Président du Conseil d'administration à compter de cette même date.

Lors de cette séance, le Conseil d'Administration a également décidé de soumettre à l'Assemblée Générale Annuelle à tenir le 9 juin 2022 la nomination de Monsieur Didier Laurens aux fonctions d'administrateur. Cette décision s'inscrit dans le prolongement de sa nomination aux fonctions de Directeur Général de la Société intervenue le 3 mai 2021 et permettra au Conseil d'Administration de disposer de l'expérience de ce dernier dans le secteur de la finance et de la santé où il a exercé les fonctions de directeur financier et d'analyste financier spécialiste du secteur pharma / biotech.

Monsieur Didier Laurens serait nommé administrateur pour une durée de trois années, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale tenue dans l'année 2025 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé.

Enfin, dans le cadre de l'évolution de la gouvernance de la Société, le Conseil d'Administration a également décidé de soumettre à l'Assemblée Générale Annuelle à tenir le 9 juin 2022 la nomination de Monsieur André Ulmann aux fonctions de censeur ; son mandat aux fonctions d'administrateur cesserait de manière corrélative à compter de sa nomination aux fonctions de censeur.

14.6 Rapport du Conseil d'Administration sur le gouvernement d'entreprise

Chers Actionnaires,

Conformément aux dispositions de l'article L.225-37-4 du Code de commerce, le Conseil d'administration a établi le présent rapport sur le gouvernement d'entreprise lequel contient l'ensemble des informations visées par l'article L.225-37-4 du Code de commerce, à savoir :

- Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social,
- Conventions intervenues, directement ou par personne interposée, entre l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires de la Société détenant plus de 10 % des droits de vote et une société dont la Société détient directement ou indirectement plus de la moitié du capital social,
- Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale en matière d'augmentations de capital et faisant apparaître l'utilisation faite par le Conseil d'administration,
- Choix fait entre les deux modalités d'exercice de la direction générale.

Ce rapport rendra également compte des informations concernant le nombre d'actions que les mandataires sociaux doivent conserver jusqu'à la cessation de leurs fonctions conformément aux dispositions des articles L.225-185 et L.225-197-1 du Code de commerce.

Ce rapport comportera également les informations requises par le Code MiddleNext.

A. LISTE DE L'ENSEMBLE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL

Nous vous renvoyons à la section 12.1.1 « *Direction et Conseil d'administration* ».

B. CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES VISÉES À L'ARTICLE L.225-37-4 DU CODE DE COMMERCE

Néant.

C. TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DÉLÉGATIONS EN COURS DE VALIDITÉ ACCORDÉES PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EN MATIÈRE D'AUGMENTATIONS DE CAPITAL ET FAISANT APPARAÎTRE L'UTILISATION FAITE PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Se reporter à la section 19.1.5 du Document d'Enregistrement Universel.

D DISSOCIATION DES FONCTIONS DE PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Lors de sa réunion en date du 23 décembre 2019, le Conseil d'administration a décidé la dissociation des mandats de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général pour séparer le pouvoir exécutif de la Société de celui de surveillance et de contrôle dans le cadre d'une bonne gouvernance de la Société.

E INFORMATION SUR LE NOMBRE D'ACTIONS A CONSERVER PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX EN CAS D'ATTRIBUTION D'ACTIONS GRATUITES OU

D'OPTIONS D'ACHAT OU DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

La Société n'a procédé à aucune attribution d'actions gratuites ou d'options de souscription ou d'achat d'actions.

F AUTRES INFORMATIONS REQUISES AU REGARD DU CODE MIDDLENEXT

Nous vous rappelons que notre Société a décidé de se référer au Code MiddleNext comme code de gouvernement d'entreprise, lequel requiert l'adjonction d'informations complémentaires dans le rapport du Conseil d'Administration sur le gouvernement d'entreprise.

Nous vous renvoyons en conséquence aux sections :

- 12.1 « *Composition et fonctionnement du Conseil d'Administration – date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction* »,
- 12.2 « *Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale* »,
- 14.1 « *Composition et fonctionnement du Conseil d'administration* »,
- 14.3 « *Information sur les comités spécialisés* »
- 14.4 « *Gouvernance d'entreprise* » et
- 15.1.4 « *Politique en matière de représentation équilibrée hommes -femmes et de diversité au sein de la Société* »

du Document d'Enregistrement Universel concernant les informations complémentaires requises.

Le Conseil d'administration,

Le 21 avril 2022

15. SALARIES

15.1 Ressources humaines

Au 31 décembre 2021, le Groupe comptait 26 contre 33 salariés au 31 décembre 2020 et 32 au 31 décembre 2019 et un effectif moyen de 30 salariés en 2021 contre un effectif moyen de 33 salariés sur l'exercice 2020 et 31 en 2019.

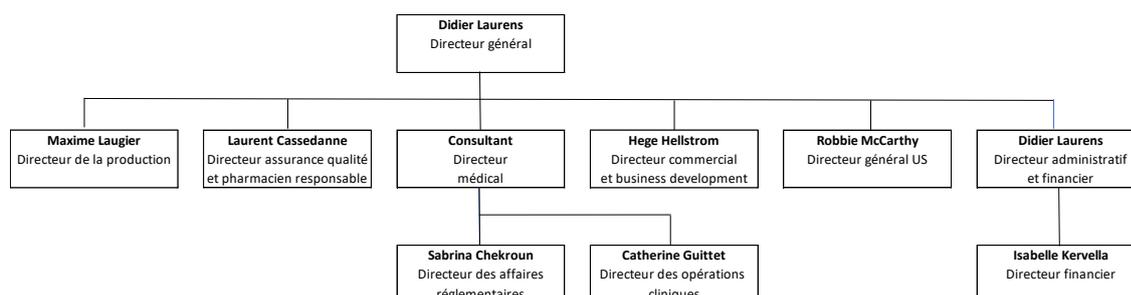
A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Groupe emploie 22 salariés.

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'Advicenne reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs clés.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective nationale de l'industrie pharmaceutique.

L'organisation du temps de travail chez Advicenne est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail annuel en forfait jour est de 218 jours travaillés pour des salariés au temps complet.

15.1.1 Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel



15.1.2 Nombre et répartition des effectifs

Répartition par statut

Effectif à la clôture	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Cadres	25	32	29
Employés	1	1	3
Effectif	26	33	32

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
R&D	14	14	14
M&S	-	4	4
QA & Reg Aff.	3	6	5
CMC	2	3	3
G&A	7	6	4
Effectif	26	33	30

15.1.3 Représentation du personnel

Les employés de la Société sont représentés par les membres du comité économique et social. Les élections ont eu lieu en décembre 2019. Au 31 décembre 2021, les deux titulaires sont Laure Chidler et Sophie Joukoff. La Société estime entretenir de bonnes relations avec ses salariés.

15.1.4 Politique en matière de représentation équilibrée hommes -femmes et de diversité au sein de la Société

La Société met en œuvre les principes d'équité et le respect de l'équilibre femmes/hommes à chaque niveau hiérarchique de la Société.

S'agissant plus particulièrement de la composition du Conseil d'administration, la Société continuera à rechercher une composition équilibrée hommes – femmes au niveau du Conseil d'administration ainsi qu'au niveau des Comités.

15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
David Horn Solomon	Président du conseil d'administration	0	0%	Un total de 130.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : <ul style="list-style-type: none"> ➤ 90.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 90.000 actions au prix unitaire de 9,32 euros (attribution du 23 décembre 2019) ➤ 40.000 BSPCE 2021 Administrateurs donnant le droit de souscrire à 40.000 actions au prix unitaire de 8,47 euros (attribution du 3 décembre 2021)
Didier Laurens	Directeur Général	0	0%	Un total de 250.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de 250.000 BSPCE 2021 DG donnant le droit de souscrire 250.000 actions au prix unitaire de 8,47 euros (attribution du 3 décembre 2021)

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
Laurent Cassedanne	Directeur Général délégué	0	0%	Un total de 40.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de 40.000 BSPCE 2021-3 donnant le droit de souscrire 40.000 actions au prix unitaire de 8,47 euros (attribution du 3 décembre 2021)
BPI France Investissement	Administrateur	2.249.568	22.6 %	Néant.
Thibault Roulon	Administrateur	0	0%	Néant.
Charlotte Sibley	Administrateur	0	0%	Un total de 25.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : <ul style="list-style-type: none"> ➤ 15.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 15.000 actions au prix unitaire de 10,52 euros (attribution du 13 juin 2019) ➤ 10.000 BSPCE 2021 Administrateurs donnant le droit de souscrire à 10.000 actions au prix unitaire de 8,47 euros (attribution du 3 décembre 2021)
Irdi Soridec Gestion	Administrateur	435.511	4.4%	Néant.
Cemag Invest	Administrateur	748.064	7.5%	Néant.
André Ulmann	Administrateur	0	0	Néant.
Hege Hellstrom	Administrateur	0	0	Un total de 25.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de 25.000 BSPCE Administrateurs donnant le droit de souscrire 25.000 actions au prix unitaire de 8,47 euros (attribution du 3 décembre 2021)

15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société

La participation des salariés (y compris les dirigeants mandataires sociaux de la Société ayant conclu un contrat de travail avec cette dernière) au capital de la Société s'élève à 1,02%, sur une base pleinement diluée au 31 décembre 2021.

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.

Il n'existe, à la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société

Le tableau de l'actionnariat ci-après présente, à la connaissance de la Société, la répartition du capital social et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel.

	Situation à la date du 31 déc 2021 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2021 sur une base non diluée					
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote ⁽³⁾	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA en circulation	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE et BSA en circulation (1)	Nombre d'actions total post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% du capital post-exercice des BSPCE et BSA en circulation	% des droits de vote post-exercice des BSPCE et BSA en circulation
David H. Solomon*	-	0,00%	-	0,00%	130 000	-	130 000	130 000	1,18%	1,18%
Didier Laurens	-	0,00%	-	0,00%	250 000	-	250 000	250 000	2,28%	2,28%
Laurent Cassedane	-	0,00%	-	0,00%	40 000	-	40 000	40 000	0,36%	0,36%
Total dirigeants mandataires sociaux	-	0,00%	-	0,00%	420 000	-	420 000	420 000	3,82%	3,82%
Catherine Guitet	101 778	1,02%	178 556	1,35%	52 500	-	52 500	-	0,00%	0,00%
Maxime Laugier	-	0,00%	-	0,00%	40 000	-	40 000	-	0,00%	0,00%
Sabrina Chekroun	-	0,00%	-	0,00%	26 000	-	26 000	-	0,00%	0,00%
Isabelle Kervella	-	0,00%	-	0,00%	25 000	-	25 000	-	0,00%	0,00%
Clemence et Catherine H	-	0,00%	-	0,00%	-	-	-	-	0,00%	0,00%
Robbie & Anthony	-	0,00%	-	0,00%	45 000	-	45 000	45 000	0,41%	0,41%
Salariés, consultants et membres de comités	101 778	1,02%	178 556	1,35%	188 500	-	188 500	290 278	2,64%	2,64%
Bpifrance Investissement* ⁽⁵⁾	2 249 568	22,61%	3 575 136	27,13%	-	-	-	2 249 568	20,48%	20,48%
Cemag Invest*	748 064	7,52%	1 496 128	11,35%	-	-	-	748 064	6,81%	6,81%
Irdi Soridec Gestion* ⁽⁴⁾	435 511	4,38%	796 183	6,04%	-	-	-	435 511	3,96%	3,96%
Charlotte Sibley*	-	0,00%	-	0,00%	25 000	-	25 000	25 000	0,23%	0,23%
Hege Hellstrom*	-	0,00%	-	0,00%	25 000	-	25 000	25 000	0,23%	0,23%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	3 433 143	34,50%	5 867 447	44,52%	50 000	-	50 000	3 483 143	31,70%	31,70%
IXO Private Equity	769 802	7,74%	1 539 604	11,68%	-	-	-	769 802	7,01%	7,01%
Marie-Odile Humblet	294 755	2,96%	589 510	4,47%	-	-	-	294 755	2,68%	2,68%
Mr. Lefoulon	362 332	3,64%	715 164	5,43%	-	-	-	362 332	3,30%	3,30%
Françoise Brunner-Ferber	104 799	1,05%	209 598	1,59%	-	-	-	104 799	0,95%	0,95%
DNCA ACTIONS EURO MICRO CAPS et AMUNDI EUROPE MICROCAPS	191 071	1,92%	191 071	1,45%	-	-	-	191 071	1,74%	1,74%
Nathalie Lemarié	-	0,00%	-	0,00%	30 000	-	30 000	30 000	0,27%	0,27%
Luc-André Granier	-	0,00%	-	0,00%	155 000	-	155 000	155 000	1,41%	1,41%
Caroline Roussel-Maupetit	-	0,00%	-	0,00%	90 000	-	90 000	90 000	0,82%	0,82%
Paul Michalet	-	0,00%	-	0,00%	40 000	-	40 000	40 000	0,36%	0,36%
Sarah Delbaere	-	0,00%	-	0,00%	62 500	-	62 500	62 500	0,57%	0,57%
Autre flottant	4 669 567	46,93%	3 864 285	29,32%	-	-	-	4 669 567	42,50%	42,50%
Total flottant	6 392 326	64,24%	7 109 232	53,95%	377 500	-	377 500	6 769 826	61,62%	61,62%
Autodetention ⁽⁶⁾	22 904	0,23%	22 904	0,17%	-	-	-	22 904	0,21%	0,21%
TOTAL	9 950 151	100,00%	13 178 139	100,00%	1 036 000	-	1 036 000	10 986 151	100,00%	100,00%

* Administrateur de la Société au 31/12/2021.

(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 BSPCE exercé. (pour rappel, tous les BSA ont été exercés.)

(3) A compter du 2^{ème} 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.

16.2 Existence de droits de vote différents

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé qu'à compter du deuxième anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à

Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins à compter de cette date bénéficieront d'un droit de vote double.

Les principaux actionnaires de la Société ne détiennent pas de droit de vote différent de tous les actionnaires de la Société.

16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

A l'exception de la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général, de la présence de David H. Solomon, Charlotte Sibley et Hege Hellstrom, membres indépendants au sein de son Conseil d'Administration et de la procédure des conventions réglementées, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle

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

17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

17.1 Détail des transactions avec les parties liées

Certains dirigeants mandataires sociaux de la Société sont liés à la Société par un contrat de travail ou de service (voir notamment la section 14.2 du Document d'Enregistrement Universel).

A l'exception de ce qui précède, il n'existe à la date du Document d'Enregistrement Universel de contrat liant la Société à l'une de ses parties liées.

17.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Les conventions réglementées pour les exercices 2019 et 2020 sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020 figurants respectivement aux sections 17.2 du Document d'Enregistrement Universel 2019 et du Document d'Enregistrement Universel 2020.

Les conventions réglementées pour l'exercice 2021 sont mentionnées dans le rapport spécial des commissaires aux comptes ci-après. Depuis l'établissement dudit rapport, aucune convention réglementée n'a été soumise à l'autorisation du Conseil d'Administration.

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Lyon-Riom

KPMG Audit
50 Rue de Saint-Cyr – CS 60409
69338 LYON CEDEX 9
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Lyon-Riom

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

262 Rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris

**RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2021

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

262 Rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES
Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2021

À l'Assemblée générale de la société ADVICENNE S.A.,

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 découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. 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 autorisées et conclues au cours de l'exercice écoulé

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 une mission de Chief Commercial Officer pour une période de 1 an à compter du 6 décembre 2021.

Ce contrat a été signé le 6 décembre 2021 avec la société BELNOR bvba dont Madame Hege HELLSTROM, administrateur de votre société, est directrice générale.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2021 s'élève à 7 800 €.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 3 décembre 2021 et justifiée par l'absence de compétence de Chief Commercial Officer en interne.

Avec Monsieur Cédric de BOYSSON, directeur général délégué de votre société

Contrat de consultant signé le 25 mai 2021, aux termes duquel Monsieur Cédric de BOYSSON a assuré une mission de pharmacien responsable intérimaire et a été chargé de s'assurer que les ressources pharmaceutiques disponibles au sein de la société étaient suffisantes, pour la période allant du 1^{er} juin 2021 au 30 juillet 2021.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2021 s'élève à 46 902 €.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 31 mai 2021 et justifiée par l'obligation pour la société de disposer d'un pharmacien responsable.

Avec Monsieur Peter MEEUS, directeur général de votre société

Protocole d'accord transactionnel en date du 27 mai 2021 consécutif à la cessation des fonctions de Directeur Général de Monsieur Peter MEUSS.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2021 s'élève à 125 000 €.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 9 juin 2021 pour mettre un terme à un différent.

Convention autorisée et conclue au cours de l'exercice précédent non précédemment relatée

Avec la société BELNOR bvba

Prorogation en 2021 du contrat de consultant portant sur la supervision et la coordination de la stratégie de lancement en Europe de l'ADV7103, signé le 25 septembre 2020 avec la société BELNOR bvba dont Madame Hege HELLSTROM, administratrice de votre société, est directrice générale.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice 2021 s'élève à 78 602 €.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 3 décembre 2020 et justifiée par le nombre de dossiers à traiter et la transition managériale.

Conventions non autorisées préalablement

En application des articles L. 225-42 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Avec la société FABERNOVEL SAS

Contrat de prestation informatique relatif à la refonte du site vitrine de la société.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice s'élève à 10 000 €.

Cette prestation a été rendue par la société FABERNOVEL SAS dont CEMAG INVEST représenté par Madame Catherine DUNAND, administrateur de votre société, est administrateur.

La procédure d'autorisation n'a pas été suivie du fait d'une omission.

Avec la société PHARNEXT SA

Contrat de consultant relatif à la sécurité des systèmes d'information.

Ce contrat a été signé le 12 avril 2021 avec la société PHARNEXT SA dont Monsieur David Horn Solomon, président du conseil d'administration de votre société, est directeur général.

Le montant comptabilisé en charges au cours de l'exercice s'élève à 35 700 €.

La procédure d'autorisation n'a pas été suivie du fait d'une omission.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'Assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec la société CEMAG CARE

Contrat de consultant signé le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, contrôlée par Monsieur André ULMANN, directeur général jusqu'en février 2021 et administrateur de votre société.

Ce contrat de consultant, qui a pris effet le 13 mars 2020, porte 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 2021 s'élève à 197 650 €.

Fait à Lyon, le 29 avril 2022

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit
Un Département de KPMG S.A.

Implid Audit

Stéphane DEVIN
Associé

Alain DESCOINS
Associé

18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté à la section 7 du Document d'Enregistrement Universel et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté à la section 8 du Document d'Enregistrement Universel.

18.1 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Chiffre d'affaires	2 670	2 062	1 663
Revenu des partenariats	19	73	-
Autres produits de l'activité	1 078	1 430	921
Produits des activités ordinaires	3 766	3 564	2 584
Coût de revient des ventes	-973	-886	-691
Frais de recherche et développement	-8 964	-8 146	-8 562
Frais de commercialisation et de marketing	-1 569	-3 827	-4 010
Frais de structure et généraux	-4 703	-4 841	-3 569
Résultat opérationnel	-12 444	-14 136	-14 248
Coût de l'endettement financier net	139	-553	-28
Autres charges financières	-148	-260	-
Autres produits financiers	14	133	78
Résultat avant impôt	-12 438	-14 817	-14 198
Impôts sur les résultats	11	-29	-
Résultat net consolidé	-12 427	-14 846	-14 198
Résultat par action (€/action)	-1,34	-1,76	-1,74
Résultat dilué par action (€/action)	-1,34	-1,76	-1,74
ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net consolidé	-12 427	-14 846	-14 198
Gains (et pertes) actuariels	126	51	-43
Ecart de conversion	4	-	-
Effet d'impôts	-	-	-
Total des éléments ne faisant pas ultérieurement l'objet d'un reclassement	130	51	-43
Résultat global	-12 297	-14 795	-14 241

18.1.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Immobilisations incorporelles	167	38	4
Immobilisations corporelles	1 836	2 785	2 118
Autres actifs financiers	263	392	119
Actifs non courants	2 265	3 215	2 241
Stocks et en-cours	717	735	496
Clients	802	818	553
Créances d'impôt	1 126	1 406	860
Autres actifs courants	1 286	1 059	2 904
Actifs financiers			195
Trésorerie et équivalents trésorerie	12 685	16 771	16 629
Actifs courants	16 616	20 789	21 638
Total actif	18 881	24 004	23 879

18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Capital social	1 990	1 724	1 683
Primes liées au capital	38 621	29 799	53 235
Réserves consolidées	-27 874	-13 404	-23 999
Résultat net de la période	-12 427	-14 846	-14 198
Total des capitaux propres	309	3 272	16 720
Passifs financiers non courants	12 371	9 247	1 324
Provisions	96	118	212
Passifs non courants	12 467	9 365	1 536
Passifs financiers courants	165	4 550	288
Fournisseurs et comptes rattachés	2 929	4 434	3 907
Autres passifs courants	3 012	2 383	1 427
Passifs courants	6 105	11 367	5 623
Total passif	18 881	24 004	23 879

18.1.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Résultat net	-12 427	-14 846	-14 198
Amortissements et provisions	426	217	305
Paieement fondé sur des actions	347	605	516
Autres produits et charges calculés	3	-122	46
Cout de l'endettement financier	-139	553	28
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	9		
Capacité d'autofinancement	-11 782	-13 592	-13 303
Incidence de la variation des stocks	18	-239	-188
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	296	1 035	1 557
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 057	1 102	2 459
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-12 525	-11 693	-9 475
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-297	-575	-934
Actions auto détenues	-56	-41	-43
Acquisition d'actifs financiers	-	-78	-135
Cession d'actifs financiers	-98	-	-
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-451	-694	-1 112
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)	9 088	662	1 009
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	45	12 121	276
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-225	-254	-302
Intérêts reçus (versés)			
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	8 909	12 529	983
Incidence des variations des cours des devises	-18	-	-
Variation de la trésorerie	-4 086	142	-9 604
Trésorerie d'ouverture	16 771	16 629	26 232
Trésorerie de clôture	12 685	16 771	16 629

18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres

TABLEAU DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2018	1 612	52 296	-24 515	29 394
Résultat de la période			-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts			-17	-17
Résultat global	0	0	-6 823	-6 823
Augmentation du capital	71	609		680
Acquisition ou cession d'actions de titres d'autocontrôle			64	64
Paiements fondés sur des actions			-6 591	-6 591
Situation au 30 juin 2019	1 618	52 692	-31 305	23 005
Situation au 31 décembre 2019	1 683	53 235	-38 197	16 720
Résultat de la période			-14 846	-14 846
Autres éléments du résultat global, après impôts			51	51
Résultat global	0	0	-14 795	-14 795
Augmentation du capital	41	621		662
Reclassement		-24 057	24 057	
Acquisition ou cession d'actions de titres d'autocontrôle			41	41
Paiements fondés sur des actions			605	605
Autres variations			39	39
Situation au 30 juin 2020	1 684	29 193	-21 452	9 425
Situation au 31 décembre 2020	1 724	29 799	-28 249	3 272
Résultat de la période			-7 990	-7 990
Autres éléments du résultat global, après impôts			50	50
Résultat global			-7 940	-7 940
Augmentation du capital	266	8 822		9 089
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	1 990	38 621	-36 119	4 491
Résultat de la période			-4 437	-4 437
Autres éléments du résultat global, après impôts			80	80
Résultat global			-4 357	-4 357
Augmentation du capital				0
Autres variations			-49	-49
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			43	43
Paiements fondés sur des actions			183	183
Situation au 31 décembre 2021	1 990	38 621	-40 300	309

Etats financiers consolidés selon les normes IFRS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 262, rue du Faubourg Saint-Honoré – 75008 Paris.

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers consolidés de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 31 mars 2022.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

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

En 2021, ADV7103 a obtenu en Europe et au Royaume-Uni une autorisation de mise sur le marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue au Royaume-Uni (MHRA) pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (« ATRd ») chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 1 an. L'ATRd est une maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation d'acides circulants dans le sang. ADV7103 sera mis sur le marché sous le nom commercial Sibnaya™. 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, 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.

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.

Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France, Likozam et Levidcen, 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.

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2021

Le 7 janvier 2021, Advicenne annonce la nomination de Peter Meeus au poste de Directeur Général.

Le 3 mai 2021, Advicenne reçoit l'approbation de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'ADV7103 (SibnayaTM) et annonce des changements au sein de la direction pour soutenir sa commercialisation avec la nomination de Didier Laurens en tant que nouveau Directeur général.

Le 17 mai 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).

Le 23 juin 2021, Advicenne lève 9,4 M€ dans le cadre d'un placement réservé à une catégorie de personnes dans le but de financer la poursuite du développement clinique de SibnayaTM (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux du Groupe.

Le 2 juillet 2021, Advicenne reçoit l'autorisation de mise sur le marché pour ADV7103 (SibnayaTM) au Royaume-Uni pour le traitement de l'ATRd.

Le 3 décembre 2021, Advicenne annonce le 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 est annoncé.

Le 7 décembre 2021, Advicenne annonce des avancées significatives dans la commercialisation de son produit phare SibnayaTM en Europe : TwinPharma et ExCEED Orphan commercialiseront SibnayaTM respectivement au Benelux et dans les pays d'Europe centrale et orientale, couvrant ainsi 25 % de tous les patients européens atteints de d'ATRd. Advicenne recevra un montant significativement supérieur à 50 % des ventes futures de SibnayaTM, composé d'un prix de transfert et de redevances.

Le 20 décembre 2021, Advicenne annonce l'avis définitif de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé pour son médicament SibnayaTM dans l'ATRd : l'éligibilité au remboursement, l'obtention d'un SMR (Service Médical Rendu) de niveau Modéré et l'obtention d'une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau IV pour SibnayaTM, dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 1 an.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Le 4 janvier 2022, Advicenne annonce la signature d'un partenariat avec FrostPharma AB, pour la commercialisation de SibnayaTM dans les pays nordiques.

Le 21 janvier 2022, l'assemblée générale ordinaire d'Advicenne approuve le 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.

Le 24 février 2022, une crise entre l'Ukraine et la Russie a débuté. La société n'a pas d'activité et n'est pas exposée dans ces deux pays.

Le 8 mars 2022, le siège social a déménagé du 22 rue de la Paix – 75002 PARIS pour s'établir au 262, rue du Faubourg Saint-Honoré – 75008 PARIS.

Le 28 mars 2022, Advicenne annonce le transfert de la cotation des titres de la société d'Euronext Paris et Euronext Bruxelles sur Euronext Growth le 30 mars 2022. La demande d'admission des titres de la société Advicenne sur le marché Euronext Growth Paris a été approuvée par le Comité des Admissions d'Euronext le 24 mars 2022.

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 SA 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 2021.

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 1^{er} janvier 2021

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2021, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes :

(¹) Exercices ouverts à compter de cette date	Date d'application « IASB »(¹)	Date d'adoption UE	Date d'application UE(¹)
Modifications d'IFRS 4 – Prolongation de l'exemption temporaire de l'application d'IFRS 9	01/01/21	15/12/20	01/01/21
Modifications d'IFRS 9, IAS 39, IFRS 7, IFRS 4 et IFRS 16 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2	01/01/21	13/01/21	01/01/21
Modifications d'IFRS 16 – Allègements de loyer liés à la Covid-19 au-delà du 30 juin 2021	01/04/21	30/08/21	01/01/21

IFRS-IC Interprétation de l'IAS 19 – Attribution d'un avantage aux périodes de service (05/21) : l'interprétation n'a pas eu d'incidence sur le calcul des engagements d'Advicenne.

Il n'y a pas d'application par anticipation des principales normes à adopter au 1^{er} janvier 2022.

4.1.2 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.

4.1.3 Continuité d'exploitation

Le groupe a procédé à une revue 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 annuelle, avec un horizon de liquidité au début du 2^{ème} trimestre 2023.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date de l'arrêt des présents comptes et tient compte des engagements et prévisions d'engagements de la société, notamment ceux relatifs à :

- l'initialisation du développement commercial de SibnayaTM sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Cette appréciation se fonde également sur le tirage de la deuxième tranche de 5 M€ auprès de la Banque Européenne d'Investissement ou la mise en place de financements parmi les possibilités de financement

du groupe, telles que la signature de partenariats de développement, ainsi que toute forme de financement à sa disposition. Le démarrage de l'étude clinique aux US sera adapté à l'obtention de ces financements avec pour effet de maintenir son horizon de liquidité.

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 par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020, 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. En revanche, les frais externes directement liés à l'obtention de l'AMM au Royaume-Uni engagés postérieurement à l'obtention de l'AMM en Europe, ont fait l'objet d'une activation à hauteur de 147 K€ au 30 juin 2021 et seront amortis sur 10 ans, représentant la durée restante des brevets.

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.

5.5 Pertes de valeur des actifs immobilisés

La Société procède, conformément à la norme IAS 36 - Dépréciation d'actifs, à l'évaluation de la recouvrabilité de ses immobilisations. S'agissant d'actifs corporels et incorporels amortis, la Société évalue à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur sur ces immobilisations. Ces indices sont identifiés par rapport à des critères externes ou internes, tel que par exemple un changement de technologie ou un arrêt d'activité.

Le cas échéant, un test de dépréciation est réalisé en comparant la valeur nette comptable de l'actif, à sa valeur recouvrable qui correspond à la plus élevée des deux valeurs suivantes : la juste valeur diminuée du coût de sortie ou la valeur d'utilité. Si la valeur comptable de l'actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée. Le cas échéant, en pratique, les tests de dépréciation sont effectués par rapport à la valeur d'utilité correspondant à la valeur actualisée des flux de trésorerie estimés provenant de l'utilisation de l'actif.

5.6 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société correspondent aux dépôts et cautionnements (actifs financiers non courants), aux créances clients, certaines autres créances à court terme ainsi que la trésorerie et les comptes à terme.

Dans la pratique, la juste valeur est proche de leur montant nominal.

Une estimation du risque de non-recouvrement des créances est faite de manière individualisée ou sur la base de critères d'ancienneté à chaque clôture et donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en conséquence. Le risque de non-recouvrement est apprécié au regard de différents critères tels que les difficultés financières, les litiges, ou les retards de paiement.

5.7 Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du « premier périmé, premier sorti (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, de passifs de location, d'avances conditionnées ainsi que des dettes fournisseurs et certains passifs courants.

Ces passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue, diminuée le cas échéant des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Lors de la comptabilisation initiale des avances conditionnées, la différence entre leur juste valeur (valeur des flux de trésorerie futurs actualisés à un taux de marché) et le montant de la trésorerie reçue est comptabilisée comme une subvention publique en produits constatés d'avance. Par la suite, le passif est comptabilisé au coût amorti et les produits constatés d'avance sont repris en compte de résultat au fur et à mesure de la comptabilisation des dépenses financées par ces avances.

Le taux d'intérêt effectif intègre la prime éventuellement prévue au contrat qui sera susceptible d'être versée en cas de remboursement et prend en compte le chiffre d'affaires futur estimé lorsque les contrats d'avances remboursables prévoient une indexation sur le chiffre d'affaires généré par les projets.

En cas de modification de l'échéancier des flux de remboursement prévus des avances remboursables, notamment en cas de changement d'estimation du chiffre d'affaires prévisionnel, la Société effectue un nouveau calcul de la valeur comptable nette du passif résultant de l'actualisation des nouveaux flux futurs de trésorerie attendus. S'il est significatif, l'ajustement en résultant est comptabilisé au compte de résultat de l'exercice au cours duquel la modification est constatée, en résultat financier.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré dans les autres produits de l'activité.

5.11 Avantages du personnel

La norme IAS 19 distingue deux régimes en matière d'avantages postérieurs à l'emploi.

Les régimes à cotisations définies (régimes de retraites légale et complémentaire) sont constatés en charges de l'exercice au cours duquel les services sont rendus par les salariés. L'obligation de l'entreprise est limitée au versement de cotisations, aucun passif n'est donc comptabilisé au bilan.

Les régimes à prestations définies sont des régimes pour lesquels les risques actuariels incombent à la société. Ils sont liés aux engagements de fin de carrière définis par le code du travail. L'engagement de retraite est calculé selon la méthode des unités de crédit projetées, qui tient compte des modalités de calcul des droits prévus par la convention collective que les salariés auront acquis au moment de leur départ à la retraite, ainsi que leur salaire de fin de carrière et de paramètres actuariels (taux d'actualisation, taux de revalorisation de salaires, taux de rotation, taux de mortalité, ...).

La Société n'externalise pas le financement de ses engagements de retraite.

L'engagement est constaté au bilan en passif non courant, pour le montant de l'engagement total.

Conformément à la norme IAS 19, le coût des services rendus est présenté en résultat opérationnel. Le coût financier est comptabilisé en résultat financier. Les réévaluations du passif (écarts actuariels) sont comptabilisées directement en autres éléments du résultat global (OCI).

L'impact des changements de régime est constaté immédiatement en résultat. Aucun changement n'est intervenu sur les exercices présentés.

Enfin, l'IFRIC a précisé l'évaluation des engagements dans le cadre des régimes à prestations définies conditionnées à l'ancienneté et soumises à un plafond. L'effet est non significatif pour Advicenne et n'a donc pas entraîné d'impact dans les comptes.

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 charge 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 de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Liko zam®), et les ventes d'ADV7103 produit développé par la société et vendu sous un statut d'ATU depuis 2019. Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens leur sont livrés. 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 estimés aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

5.14 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité comportent des coûts 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 International.

Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Les entreprises industrielles et commerciales imposées selon le régime réel qui effectuent des dépenses de recherche peuvent bénéficier d'un crédit d'impôt.

Le crédit d'impôt est calculé par année civile et s'impute sur l'impôt dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle les dépenses de recherche ont été encourues. Le crédit d'impôt non imputé est reportable, en régime de droit commun, sur les trois années suivantes celle au titre de laquelle il a été constaté. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée à l'entreprise. Compte tenu du statut de PME au sens communautaire de la Société, le remboursement du CIR intervient dans l'année qui suit sa comptabilisation.

5.15 Résultat financier

Le résultat financier incorpore le coût de l'endettement composé essentiellement des 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

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 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 financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux paiements de loyers de contrats de location financement est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.20 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 zone géographique

CHIFFRE D'AFFAIRES (en milliers d'euros)	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
Union Européenne	2 603	97%	1 995	97%
Reste du monde	67	3%	67	3%
Chiffre d'affaires	2 670	100%	2 062	100%

7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN

7.1 Notes au bilan

7.1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Concession, brevets et licences	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2019	-	21	21
Augmentations de l'exercice		44	44
Diminutions de l'exercice			
Situation au 31 décembre 2020	-	66	66
Augmentations de l'exercice	147	9	156
Diminutions de l'exercice			
Situation au 31 décembre 2021	147	75	221

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES <i>(en milliers d'euros)</i>	Concession, brevets et licences	Logiciels	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2019	-	-17	-17
Dotations de l'exercice		-11	-11
Diminution de l'exercice			
Situation au 31 décembre 2020	-	-28	-28
Dotations de l'exercice		-28	-28
Diminution de l'exercice			-
Situation au 31 décembre 2021	-	-56	-56

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Brevets et licences	Logiciels	Total net
Au 31 décembre 2020	-	38	38
Au 31 décembre 2021	147	20	167

Les frais externes directement liés à l'obtention de l'AMM au Royaume-Uni ont fait l'objet d'une activation à hauteur de 147 K€ en juin 2021 et seront amortis sur 10 ans, représentant la durée restante des brevets.

7.1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice		73	44	794	911
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Ecart de conversion					-
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 31 décembre 2020	1 326	777	321	1 364	3 789
Augmentations de l'exercice		9	23	109	141
Diminutions de l'exercice			-34		-34
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)					-
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	-1 063		-19		-1 082
Situation au 31 décembre 2021	263	786	291	1 473	2 813

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2019	-119	-478	-108	-	-705
Dotations de l'exercice		-100	-55		-155
Diminutions de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-154		-8		-162
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 31 décembre 2020	-262	-578	-163	-	-1 003
Dotations de l'exercice		-112	-51		-163
Diminutions de l'exercice			24		24
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)			-4		-4
Diminutions droit d'utilisation (IFRS 16)	149		19		168
Situation au 31 décembre 2021	-113	-690	-175	-	-978

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Terrains et constructions	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2020	1 064	199	158	1 364	2 785
Au 31 décembre 2021	150	96	116	1 473	1 836

La variation des droits d'utilisation sur l'exercice 2021 correspond à la fin des baux de Nîmes en juin 2022 et de la rue de la Paix en mars 2022.

7.1.3 Actifs financiers non courants & courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	263	392
Valeurs brutes	263	392
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	263	392

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. Les anciens locaux de Nîmes ont été quittés courant 2021, allégeant pour partie les cautions.

7.1.4 Stocks et en-cours

STOCKS <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Stocks de produits finis	438	246
Stocks de marchandises	342	504
Valeurs brutes	779	750
Dépréciations	-62	-15
Valeurs nettes	717	735

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

Les produits finis correspondent aux stocks de SibnayaTM et ADV7103 destinés à être vendus.

7.1.5 Clients

CLIENTS ET COMPTES RATTACHES <i>(en milliers d'euros)</i>	Valeur brute	Echu	Non échu	Dépréciation	Valeur nette
Situation au 31 décembre 2021	861	83	778	-59	802
Situation au 31 décembre 2020	835	457	378	-17	818

Au 31 décembre 2021, le poste client intègre 822 K€ à recevoir de la société CSP, encaissés au cours du mois de janvier 2022.

7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants

ACTIFS D'IMPOTS ET AUTRES ACTIFS COURANTS <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche	1 126	1 406
Sous-total	1 126	1 406
Créances fiscales (TVA,...)	350	559
Charges constatées d'avance	900	488
Débiteurs divers	36	12
Valeurs brutes	2 412	2 464
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	2 412	2 464

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2021 correspond à celui évalué au titre des dépenses de l'exercice 2021. Le montant au 31 décembre 2020 correspond au montant demandé au titre de l'exercice 2020 et encaissé en totalité en décembre 2021.

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payée à un CRO (Contract Research Organization) pour la gestion de l'étude clinique pivot de phase III pour ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis.

7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie

TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Comptes bancaires courants	12 685	16 771
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12 685	16 771

7.1.8 Provisions pour risques et charges

PROVISIONS <i>(en milliers d'euros)</i>	Risques	Pensions et retraites	Total
Situation au 31 décembre 2019	-	212	212
Dotation de l'exercice		1	1
Pertes / (Gains) actuariels		-94	-94
Situation au 31 décembre 2020	-	118	119
Dotation de l'exercice	27	26	53
Pertes / (Gains) actuariels		-76	-76
Situation au 31 décembre 2021	27	69	96
A moins d'un an au 31 décembre 2021	27	-	27
A plus d'un an au 31 décembre 2021	-	69	69

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 26 K€ en 2021 et 1 K€ en 2020.

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

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0,75%	0,51%
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 : 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%

C : cadres ; NC : non cadres

Le tableau des mouvements de l'engagement de retraite entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2021 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
2020 - Engagement global	211	42	1	-42	1	-94	118
2021 - Engagement global	118	25	1		26	-76	69

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

7.1.10 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	950
Passifs financiers non courants	1 324	7 923	-	1	9 247
Emprunts bancaires	129	4 300	-63	43	4 410
Avances conditionnées					-
Dettes financières IFRS 16	159	14	-191	158	141
Passifs financiers courants	288	4 314	-253	201	4 550
Total	1 612	12 237	-253	203	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	31 décembre 2021
Emprunts bancaires	8 023	43		3 939	12 005
Avances conditionnées	276				276
Dettes financières IFRS 16	949			-857	92
Passifs financiers non courants	9 247	43	-	3 082	12 371
Emprunts bancaires	4 410	2	-75	-4 235	102
Avances conditionnées					-
Dettes financières IFRS 16	140		-150	73	63
Passifs financiers courants	4 550	2	-225	-4 162	165
Total	13 797	45	-225	-1 080	12 536

Echéancement		31 décembre 2021
Inférieur à un an		165
Compris entre un et cinq ans		12 332
Supérieur à cinq ans		39
Total		12 536

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 à l'activité et au financement de la Société. La première tranche a été tirée en juillet 2020 pour une valeur de 7,5 millions d'euros et sera remboursée en une seule fois en 2025 au terme de sa maturité, tout comme les intérêts capitalisés y afférents.

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

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.

Comme indiqué en note 5.10 le passif financier relatif à la première tranche tirée en juillet 2020 a été évalué initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue, diminué des coûts de transaction

directement attribuables à l'opération. Il est ensuite comptabilisé au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (TIE). Dans ce cadre, une estimation des flux de trésorerie, incluant les intérêts fixes prévus au contrat et les redevances futures estimées, a été réalisée par la direction afin d'évaluer le TIE. L'estimation des redevances futures sur le chiffre d'affaires annuel consolidé prend 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 et le prix de vente estimé. Le TIE ainsi calculé s'est ainsi élevé à 13,52%.

La charge d'intérêts calculée sur la base du TIE défini à l'origine et comptabilisée en coût de l'endettement financier net s'est élevée à 1,1 M€ sur l'exercice 2021. Au 31 décembre 2021, la société a revu les prévisions de flux de trésorerie futurs liés au chiffre d'affaires annuel consolidé dont notamment celles relatives aux redevances futures estimées sur les ventes de Sibnyal™ suite à l'obtention des AMM en Europe et au Royaume-Uni et au démarrage des négociations de prix. Sur cette base, la dette a été réduite de 1,3 M€, comptabilisée en résultat en réduction du coût de l'endettement financier net.

En octobre 2020, deux contrats de prêt dans le cadre d'un emprunt garanti par l'état (PGE) ont également été conclus pour un montant de 4,3 M€, 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 désormais amorti sur 5 ans. Ce différé de remboursement porte à long terme en 2021 la part qui était à court terme précédemment.

Avances remboursables

En 2019, la Société avait contracté une assurance prospection auprès de BPI France pour couvrir les dépenses de prospection en Allemagne et au Royaume-Uni. Elle était composée d'un montant de 552 K€, dont 276 K€ avaient été encaissés par la société au deuxième semestre 2019.

Un montant fixe de 83 K€ est remboursable entre septembre 2024 et juin 2025. Des remboursements additionnels, dépendant du chiffre d'affaires, peuvent intervenir à partir de septembre 2024 pour atteindre au maximum le montant de l'assurance.

7.1.11 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dettes sociales	778	914
Dettes fiscales	144	104
Avances et acomptes reçus		
Autres créditeurs	2 090	1 365
Sous-total	3 012	2 383
Dettes fournisseurs	2 929	4 434
Produits constatés d'avance		
TOTAL	5 940	6 817

Echéancement	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Inférieur à un an	5 940	6 817
Supérieur à un an		
TOTAL	5 940	6 817

Le poste des autres créditeurs contient principalement les reversements ou remises aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale française en lien avec les ventes de produits effectuées par la Société.

7.1.12 Instruments financiers

(en milliers d'euros)	Catégories	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	263	263	392	392
Clients et comptes rattachés	A	802	802	818	818
Trésorerie et équivalents de trésorerie	B	12 685	12 685	16 771	16 771
Total		13 750	13 750	17 981	17 981
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	12 371	12 371	9 247	9 247
Passifs financiers courants	C	165	165	4 550	4 550
Fournisseurs et comptes rattachés	C	2 929	2 929	4 434	4 434
Total		15 465	15 465	18 231	18 231

A - Actifs au coût amorti

B - Juste valeur par le résultat (hors dérivé)

C - Dettes au coût amorti

Pour les actifs et passifs financiers courants, leur valeur nette comptable est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

8 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE ET DU RESULTAT GLOBAL

8.1. Notes sur l'état des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat net de la période	-12 427	-14 846
Amortissements et provisions	426	217
Paiement fondé sur des actions	347	605
Autres produits et charges calculés	3	-122
Cout de l'endettement financier net	-139	553
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	9	
Capacité d'autofinancement	-11 782	-13 592
Incidence de la variation des stocks	18	-239
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	296	1 035
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	-1 057	1 102
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-12 525	-11 694
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-297	-575
Actions auto-détenues	-56	-41
Acquisition d'actifs financiers	-	-78
Cession d'actifs financiers	-98	-
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-451	-694
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)	9 088	662
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	45	12 121
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	-225	-254
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	8 909	12 529
Incidence des variations des cours des devises	-18	-
Variation de la trésorerie	-4 085	142
Trésorerie d'ouverture	16 771	16 629
Trésorerie de clôture	12 685	16 771

Le flux de trésorerie lié au financement en 2021 s'explique par une augmentation de capital de 9,1 M€ (nette des frais liés à l'opération) dans le cadre d'un placement privé réalisé en juin 2021. En 2020, il 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).

8.2. Notes sur le compte de résultat

8.2.1 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
Union Européenne	2 603	97%	1 995	97%
Reste du monde	67	3%	67	3%
Chiffre d'affaires	2 670	100%	2 062	100%

Les ventes de marchandises concernent SibnayaTM et 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. Ces ventes sont réalisées sous le nom SibnayaTM depuis fin juin 2021 sous statut de post-ATU.

8.2.2 Autres produits de l'activité

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

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (en milliers d'euros)	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
Crédit Impôt Recherche	1 061	98%	1 430	95%
Autres produits	17	2%	0	5%
Autres produits de l'activité	1 078	100%	1 430	100%

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

La ligne « Autres produits » correspond aux revenus (redevances) générés dans le cadre des accords avec Primex International.

8.2.3 Détails des charges par nature

31 décembre 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	3 046	520	1 529	5 095
Dotations nettes aux amortissements	198	8	227	434
Autre coûts externes	5 719	1 042	2 947	9 708
Total	8 964	1 569	4 703	15 237

31 décembre 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	2 097	912	1 952	4 962
Dotations nettes aux amortissements	135	41	248	424
Autre coûts externes	5 914	2 874	2 641	11 429
Total	8 146	3 827	4 841	16 815

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 348 K€ et 605 K€ euros au titre de 2021 et de 2020 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, ainsi que les coûts de productions des produits, etc. Les coûts des CRO sont reconnus, sur la base de l'avancement de leurs prestations et de l'engagement des coûts cliniques supportés dans le cadre des essais cliniques dont ils assurent la gestion. 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 »).

Au titre de l'exercice 2021, la charge liée aux paiements en actions s'élève à 348 K€ et se décompose comme suit :

- 146 475 € au titre des BSPCE 2019
- 145 030 € au titre des BSPCE 2020
- 56 063 € au titre des BSPCE 2021

Détail des titres donnant accès au capital au 31/12/2021 :

Types de titres	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE	CS - BSPCE 2019
Date du CA ayant attribué les bons	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2018	13/06/2019
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €
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.
Durée de validité	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2021	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2021	1 400	54 500	11 000	40 000	15 000
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2021	7 000	272 500	55 000	40 000	7 500

Types de titres	DHS - BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021 - Pool 1	BSPCE 2021 - Pool 2 DL	BSPCE 2021 - Pool 3
Date du CA ayant attribué les bons	23/12/2019	16/07/2020	03/12/2021	03/12/2021	03/12/2021
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	9,32 €	7,24 €	8,47 €	8,47 €	8,47 €
Vesting	- 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	-1/3 à compter du 03/12/22 -1/3 à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 03/12/22	-25 000 BSPCE le 03/05/22 (date anniversaire du mandat social de DG) -6 250 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé (3 mois consécutifs) à compter du 03/05/22 -9 375 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé (3 mois consécutifs) à compter du 21/01/22 Conditionné à l'atteinte d'un objectif de chiffre d'affaires et de marge brute à fin 2024 qui reste à préciser et à l'atteinte de jalons de développement de ADV 7103 dans une indication ou une zone	-25% à l'expiration de 1 an à compter du 03/12/22 ou de l'entrée en fonction -75% à raison de 6,25% à l'expiration de chaque trimestre écoulé (3 mois consécutifs) Conditionné à l'atteinte de critères de performance définis par le Conseil d'Administration à la clôture de l'exercice 2021
Durée de validité	23/12/2029	31/08/2030	03/12/2021	03/12/2021	03/12/2021
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2021	90 000	67 500	75 000	250 000	131 000
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2021	90 000	67 500	75 000	250 000	131 000
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2021	60 000	22 500	0	0	0

La juste valeur des bons attribués a été évaluée par un expert indépendant selon la méthode Black-Scholes sur la base des hypothèses suivantes :

Principales données et hypothèses	BSPCE 2013/1 - part 2	BSPCE 2017pool1	BSPCE 2017pool2	PMI - BSPCE	CS - BSPCE 2019
Maturité	7 ans	7 ans	7 ans	10 ans	10 ans
Iboxx EUR Non financial AAA	1,12%	1,23%	1,23%	1,11%	0,57%
Volatilité	35,43%	62,4%	60,8%	52,8%	63,3%
Prix du sous-jacent**	6,65 €	7,54 €	7,54 €	10,90 €	11,50 €
Prix d'exercice**	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €
Juste valeur de l'option**	3,29 €	3,18 €	2,51 €	5,33 €	6,92 €
Principales données et hypothèses	DHS - BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021 - Pool 1	BSPCE 2021 - Pool 2 DL	BSPCE 2021 - Pool 3
Maturité	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans
Iboxx EUR Non financial AAA	0,77%	0,11%	0,35%	0,35%	0,35%
Volatilité	63,3%	65,3%	45,6%	45,6%	45,6%
Prix du sous-jacent**	8,87 €	7,40 €	7,00 €	7,00 €	7,00 €
Prix d'exercice**	9,32 €	7,24 €	8,47 €	8,47 €	8,47 €
Juste valeur de l'option**	5,11 €	4,31 €	2,61 €	2,67 €	2,67 €

** 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

8.2.4 Résultat financier

(en KEUR)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Coût de l'endettement financier	139	-553
Autres charges financières (dont pertes de change)	-148	-260
Autres produits financiers (dont gains de change)	14	133
TOTAL	5	-680

Les charges d'intérêt sur l'exercice 2021, comme en 2020, sont principalement liées au tirage de la première tranche de l'emprunt BEI.

L'emprunt BEI génère également des royalties basées sur les prévisions de ventes (cf note 7.1.10). Dans le cadre de l'exercice budgétaire annuel, ces prévisions de ventes ont en effet été réévaluées, résultant en une diminution des royalties dues.

Ainsi, en 2021 les charges d'intérêts s'élèvent à 1,1 M€ compensées par une réduction de la dette BEI de 1,3 M€ suite à la révision des prévisions de royalties futures, représentant un produit financier net de 0,2 M€ présenté en « coût de l'endettement financier ».

8.2.5 Impôts sur les résultats

CHARGES D'IMPÔT (en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Impôts exigibles	-11	29
Impôts différés		
Charge d'impôt	-11	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 (en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat net	-12 427	-14 846
Impôts sur les bénéfices	11	-29
Résultat avant impôt	-12 438	-14 817
Taux d'impôt théorique	26,50%	28,00%
Produit d'impôt théorique	3 296	4 149
Déficit de l'exercice non activé	-3 759	-4 309
Crédits d'impôts	281	381
Impôts filiales intégrées globalement	11	-29
Autres	160	-163
Charge nette d'impôt	-11	29

Le montant en base des déficits reportables s'élève à 76 M€ au 31 décembre 2021 (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 2021	31 décembre 2020
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en milliers d'euros)	-12 427	-14 846
Nombres d'actions ordinaires (autodétention exclue)	9 927 247	8 605 143
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	9 275 812	8 605 143
Résultat (en euros) par action ordinaire	-1,34	-1,76
Résultat (en euros) par action	-1,34	-1,76

Au 31 décembre 2021 le nombre d'actions d'auto-contrôle est de 22 904.

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. L'Assemblée Générale des actionnaires de 2021 a validée les conventions réglementées concernant : i) le contrat de prestations de service avec la société CEMAG CARE, dont Monsieur André Ulmann, par ailleurs administrateur d'Advicenne, est actionnaire ; contrat conclut en mars 2020 et non renouvelé au cours de l'exercice 2021, et ii) le contrat de prestation de service avec BELNOR bvba dont Madame Hege Hellstrom, par ailleurs administratrice d'Advicenne, est Directrice Générale ; ce contrat conclut en septembre 2020 est toujours en cours.

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 (en euros)	Total au 31 décembre 2021	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 31 décembre 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président, du directeur général et des directeurs généraux délégués	857 266	710 791	146 475	1 408 526	975 515	481 811

8.2.9 Honoraires des commissaires aux comptes et membres de leurs réseaux

HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (en KEUR hors taxes)	31 décembre 2021						31 décembre 2020					
	KPMG		IMPLID		TOTAL		KPMG		IMPLID		TOTAL	
Audit												
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	77	61%	63	92%	140	72%	93	79%	72	88%	165	83%
Services autre que la certification des comptes	49	39%	5	8%	54	28%	24	21%	10	12%	34	17%
Honoraires commissaires aux comptes	126	100%	69	100%	194	100%	117	100%	82	100%	199	100%

8.2.10 Effectifs moyens

EFFECTIFS MOYENS	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Cadres	29	32
Employés	1	1
Effectifs moyens	30	33

9. ENGAGEMENTS FINANCIERS

ENGAGEMENTS FINANCIERS (en K€)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Engagements donnés		
Nantissements de fonds de commerce		110
Bail commercial	330	
Engagements donnés	330	110
Engagements reçus	-	-
Engagements nets	330	110
Valeur des immobilisations données en garanties		

L'emprunt auprès de la BNP a été remboursé en octobre 2021, le nantissement sur le fonds de commerce s'est donc éteint en même moment.

Par ailleurs, le bail du nouveau siège social parisien, rue du Faubourg Saint-Honoré, a été signé fin 2021 pour une durée de 3 ans et une date d'entrée dans les lieux en février 2022 ; l'engagement lié s'élève à 330 K€.

10. RISQUES

10.1 Risque de liquidité

Le groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. 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 a droit à des redevances sur les ventes du produit (90 milliers d'euros de royalties au 31 décembre 2021).

La Société a procédé à la date d'émission du présent rapport financier annuel, à une revue spécifique de son risque de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au début du 2^{ème} trimestre 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 rapport financier annuel.

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 de ces comptes consolidés. Dans ces hypothèses, la Société pourrait être amenée à lever des fonds supplémentaires plus tôt qu'initialement anticipé, par le biais :

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

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

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

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

Au 31 décembre 2021	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	165	12 056	39	12 260
Avance conditionnées		276		276
Dettes fiscales et sociales	922	-		922
Avances et acomptes reçus	-			-
Dettes Fournisseurs	2 929			2 929
Autres créiteurs	1 909			1 909
TOTAL	5 925	12 332	39	18 296

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 créiteurs	1 365			1 365
TOTAL	11 366	8 865	382	20 613

Les deux contrats de prêt conclus dans le cadre d'un emprunt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4,3 M€ ont été prorogés d'une année à l'été 2021, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement désormais amorti sur 5 ans.

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 2021.

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 2021, 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 (ATRd aux US).

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

10.4 Risques climatiques

Advicenne a identifié le réchauffement climatique comme un risque en lien avec les enjeux relatifs à l'impact environnemental de ses opérations et de ses produits et à l'impact de l'environnement sur ses activités.

A ce jour, le risque climatique peut impacter de manière marginale l'activité ainsi que les jugements ou estimations de la société. En revanche, ces estimations liées au risque climatique restent par nature incertaines et Advicenne les fera évoluer en fonction des éléments de connaissance interne et externe.

18.3 Audit des informations financières annuelles historiques

18.3.1 Audit indépendant : rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2021



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



implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

*Rapport des commissaires aux comptes sur les
comptes consolidés*

Exercice clos le 31 décembre 2021
Advicenne S.A.
262 Rue du Faubourg Saint-Honoré 75008 PARIS



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



implid Audit
79 cours Vilton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

262 Rue du Faubourg Saint-Honoré 75008 PARIS

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2021

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

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, 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.

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 2021 à la date d'émission de notre rapport.

Justification des appréciations

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, nous portons à votre connaissance les appréciations suivantes qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importantes pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice.

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.

Continuité d'exploitation

Les notes 4.1.3 « continuité d'exploitation » et 10.1 « Risque de liquidité » de l'annexe exposent la situation de la société au regard du principe de continuité d'exploitation et notamment qu'elle sera en mesure de faire face à ses engagements et prévisions d'engagements au cours des 12 mois suivant la clôture annuelle.

Sur la base de nos travaux et des informations qui nous ont été communiquées à ce jour, et dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre société, nous avons examiné la situation de votre société au regard de la continuité d'exploitation et apprécié l'information donnée en annexe à ce titre.

Traitement comptable de l'emprunt BEI

La note 7.1.10 Passifs financiers de l'annexe expose la méthode de comptabilisation du passif financier relatif à l'Emprunt BEI.

Nous avons examiné les modalités d'évaluation de ce passif financier ainsi que l'estimation des flux de trésorerie incluant les intérêts fixes prévus au contrat et les redevances futures estimées, apprécié la cohérence d'ensemble des hypothèses utilisées, revu les calculs conduisant au montant de la dette comptabilisée au 31 décembre 2021, et nous avons vérifié que la note 7.1.10 de l'annexe des comptes consolidés donnait une information appropriée.

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.

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 du 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.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

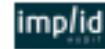
Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

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 ;



Advicenne S.A.
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés
31 décembre 2021

- 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.

Fait à Lyon, le 29 avril 2022

Les commissaires aux comptes,

KPMG S.A.

Implid Audit

Stephane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé

18.3.2 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.3.3 Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers

Néant

18.4 Informations financières pro-format

Néant

18.5 Politique en matière de dividendes

18.5.1 Description de la politique en matière de dividendes

Depuis sa création, la Société n'a pas distribué de dividende.

Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme.

18.5.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2019, 2020 et 2021

Aucun dividende n'a été distribué au cours des 3 derniers exercices clos.

18.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas connaissance de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, en suspens ou dont elle serait menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe.

18.7 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

A l'exception de ce qui est décrit dans le Document d'Enregistrement Universel, il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2021.

18.8 Autres informations (tableau des résultats financiers, délais de paiements, montant des prêts inter-entreprises, charges non fiscalement déductibles)

18.8.1 Tableau des résultats financiers de la Société au cours de chacun des cinq derniers exercices

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 est présenté ci-dessous :

Tableaux des résultats des cinq derniers exercices de la Société

NATURE DES INDICATIONS	31/12/2017			31/12/2018			31/12/2019			31/12/2020		31/12/2021	
1 Capital en fin d'exercice													
a) Capital social	1 600 539			1 612 469			1 682 729			1 723 829			1 990 030
b) Nombre d'actions ordinaires	8 002 696			8 062 344			8 413 644			8 619 144			9 950 151
c) Nombre d'action à dividendes prioritaires													
2 Opérations et Résultats													
a) Chiffre d'affaires (H. T.)	806 305			1 189 949			1 999 165			2 748 921			3 261 090
b) Résultat avant impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-5 120 345			-5 032 837			-14 024 216			-14 691 954			-13 153 006
c) Impôts sur les bénéfices	-861 421			820 711			850 679			1 360 370			1 052 862
d) Participation des salariés										0			0
e) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-4 656 359			-4 624 868			-13 714 499			-14 027 635			-12 897 678
f) Résultat distribué										0			0
3 Résultat par action													
a) Résultat après impôt, participation, mais avant dot. aux amortissements, et provisions	-0,71			-0,52			-1,62			-1,55			-1,22
b) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements, et provisions	-0,78			-0,58			-1,68			-1,63			-1,30
c) Dividende versé à chaque action													
4 Personnel													
a) Effectif moyen des salariés	20			26			29			32			25
b) Montant de la masse salariale	1 735 429			2 112 246			2 287 271			3 090 938			2 699 295
c) Montant des charges sociales	697 012			851 794			926 959			1 039 803			1 040 866

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

18.8.2 Délais de paiement clients et fournisseurs

En application de l'article L. 441-14 du Code de commerce, les informations sur les délais de paiement des fournisseurs et clients sont présentées ci-dessous :

	Article D.441 I-1° : factures recues 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	107					12	760					175
Montant total des factures concernées TTC.	1 639 180	0	0	0	406 664	406 664	456 539	321 235	24 307	12 059	46 732	404 333
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	13,83%	0,00%	0,00%	0,00%	3,43%	3,43%						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC. de l'exercice							13,7%	9,7%	0,7%	0,4%	1,4%	12,2%
(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	<input type="checkbox"/> Délais contractuels : (préciser)						x Délais contractuels : 45 jours fin de mois, 60 jours date de facture					
	x Délais légaux : 45 jours fin de mois						<input type="checkbox"/> Délais légaux : 45 jours fin de mois					

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

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.

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

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2021 intègrent 3.197 euros de dépenses non déductibles du résultat fiscal.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2021, le capital social de la Société s'élève à 1.990.030,20 euros divisé en 9.950.151 actions de 0,20 euro de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1.991.430,20 euros divisé en 9.957.151 actions de 0,20 euro de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

Le nombre d'actions de la Société en circulation à la date d'ouverture et de clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2021 est précisé en section 19.1.7.2 ci-dessous.

19.1.2 Informations relatives aux actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.3 Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière

19.1.3.1 Programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé

L'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 14 juin 2021 a autorisé le Conseil d'Administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 22-10-62 et suivants du code de commerce, du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché, tel qu'amendé, et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

- **Nombre maximum d'actions pouvant être achetées** : 10 % du nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à l'Assemblée Générale, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions,
- **Objectifs des rachats d'actions** :
 - assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers en matière de contrat de liquidité sur actions ;
 - honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
 - remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;

- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ;
 - annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées ;
 - plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.
- **Prix d'achat maximum (hors frais et commission) :** 42 euros, hors frais et commissions et sous réserve d'ajustements éventuels en cas d'opérations sur le capital,
 - **Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions :** 3 millions d'euros.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Au 31 décembre 2021, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité souscrit auprès de Gilbert Dupond – voir ci-dessous.

Contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupond

Ce contrat de liquidité a été conclu avec Gilbert Dupont, pour une durée d'un an à compter du 4 janvier 2018, renouvelable ensuite par période de 12 mois par tacite reconduction. Il portait sur les actions de la Société cotées sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext à Paris. Le montant affecté au contrat de liquidité à sa signature était de 300.000 euros, porté à 400.000 euros le 26 avril 2018.

Le montant disponible en liquidité était de 114 798,20 € au 31 décembre 2021.

Attributions d'actions aux salariés

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, la Société n'a procédé à aucun rachat de ses propres actions en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d'un programme d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées.

Bilan des opérations de rachat d'actions

Le bilan des opérations de rachat d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 est le suivant :

	Exercice clos le 31 décembre 2021
Nombre de titres achetés	568 993
Prix moyen	9,8
Volume échangé à l'achat	5 575 734
Nombre de titres vendus	560 090
Prix moyen	9,85
Volume échangé à la vente	5 519 126

Dans les comptes établis selon les normes IFRS, les actions propres détenues dans la cadre du contrat de liquidité sont comptabilisées en diminution des capitaux propres.

19.1.3.1 Programme de rachat d'actions en application des articles 241-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF)

En application de l'article 241-2 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers, le présent paragraphe constitue le descriptif de programme de rachat qui sera soumis à l'autorisation de l'Assemblée Générale Mixte de la Société du 9 juin 2022, laquelle sera appelée à renouveler, l'autorisation consentie au Conseil d'administration, à l'effet de procéder à l'achat, en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, d'actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L.22-10-62 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF dans les conditions décrites ci-dessous :

Date de l'assemblée générale mixte appelée à autoriser le programme de rachat d'actions : 9 juin 2022

Répartition par objectifs des titres de capital arrêtée à la date du 21 avril 2022 :

A la date du 21 avril 2022, le nombre de titres détenus de manière directe et indirecte par la Société représente 30.326 représentant 0,30 % du capital de la société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- Animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité : 30.326
- Opérations de croissance externe: 0
- Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés : 0
- Couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions : 0
- Annulation : 0

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers en matière de contrat de liquidité sur actions ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ;
- annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées ;
- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 3.000.000 euros.

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10 % du nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à l'Assemblée Générale, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération

de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions,

Prix d'achat maximum : 21 euros, hors frais et commissions et sous réserve d'ajustements éventuels en cas d'opérations sur le capital

Modalités des rachats : Ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'Administration appréciera.

La Société se réserve le droit d'utiliser des mécanismes optionnels ou instruments dérivés dans le cadre de la réglementation applicable.

En janvier 2018, la Société a confié à la société de bourse Gilbert Dupont la mise en œuvre d'un contrat de liquidité pour une durée d'un an à compter du 4 janvier 2018, renouvelable ensuite par période de 12 mois par tacite reconduction. Ce contrat porte désormais sur les actions de la Société cotées sur le marché Euronext Growth. Le montant affecté au contrat de liquidité à sa signature était de 300.000 euros, porté à 400.000 euros le 26 avril 2018.

Durée : dix-huit mois à compter de la date de l'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022 – cette autorisation annulant l'autorisation conférée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 juin 2021.

L'Assemblée Générale Mixte de la Société du 9 juin 2022 sera également appelée à consentir au Conseil d'Administration, pour une durée de dix-huit mois à compter de la date de l'Assemblée, l'autorisation d'annuler, sur ses seules décisions, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10 % du capital calculé au jour de la décision d'annulation, déduction faite des éventuelles actions annulées au cours des 24 derniers mois précédents, les actions que la Société détient ou pourra détenir par suite des rachats réalisés dans le cadre de l'article L.22-10-62 du Code de commerce ainsi que de réduire le capital social à due concurrence conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

19.1.4 Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital sont d'une seule nature (bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise) dans la mesure où les bons de souscription d'actions préalablement émis ont été exercés.

Le nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, dont le détail figure dans les tableaux ci-dessous, tient compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.

19.1.4.1 Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « **BSPCE** ») émis par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSPCE ₂₀₁ 3-Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE 2018	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀	BSPCE 2021 Administrateurs	BSPCE 2021 DG	BSPCE 2021 Salariés
Date d'assemblée	20-décembre-2013	9 mars 2017		19 juin 2018	24 mai 2019		26 mai 2020	14 juin 2021		
Date de décision du Conseil d'Administration	17-avril-2015	11 juillet 2017		7 décembre 2018	13 juin 2019	23 décembre 2019	16 juillet 2020 Décision du DG du 23 juin 2021	3 décembre 2021		
Nombre de BSPCE autorisés	80.000	100.000	35.000	500.000	500.000		590.000	600.000		
Nombre total de BSPCE attribués	12.000	72.000	35.000	80.000	15.000	90.000	67.500	75.000	250.000	131.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSPCE attribués ⁽¹⁾	60.000	360.000	175.000	80.000	15.000	90.000	67.500	75.000	250.000	131.000
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽¹⁾</i>	0	0	0	0	15.000	90.000	0	75.000	250.000	40.000
Mandataires concernés :										
<i>Charlotte Sibley</i>	-	-	-	-	15.000	-	-	10.000		
<i>David H. Solomon</i>	-	-	-	-	-	90.000	-	40.000		
<i>Hege Hellstrom</i>								25.000		

	BSPCE ₂₀₁ 3-Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE 2018	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀	BSPCE 2021 Administrateurs	BSPCE 2021 DG	BSPCE 2021 Salariés
<i>Didier Laurens</i>									250.000	
<i>Laurent Cassedanne</i>										40.000
Nombre de bénéficiaires non-mandataires sociaux	12	6	3	1	0	0	2	0	0	3
Point de départ d'exercice des BSPCE	17-avril-2016	11-juillet-2018	11-juillet-2017	8-décembre-2018	13-juin-2019	23-décembre-2019	1-septembre-2020	3 décembre 2021		
Date d'expiration des BSPCE	17-avril-2022	11-juillet-2024 ⁽²⁾	11-juillet-2024 ⁽²⁾	7-décembre-2028 ⁽²⁾	13-juin-2029 ⁽²⁾	23-décembre-2029	31-août-2030	3 décembre 2031		
Prix de souscription d'une action ⁽¹⁾	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52€	9,32€	7,24€	8,47€		
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel ⁽¹⁾	35.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs au 31 décembre 2021 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	<u>Au</u> 31.12.2021 1.350 <u>Au</u> 29.04.2022 5.000	10.000	19.000	40.000	0	0	0	0	0	0

	BSPCE ₂₀₁ 3-Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE 2018	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀	BSPCE 2021 Administrateurs	BSPCE 2021 DG	BSPCE 2021 Salariés
BSPCE restants au 31 décembre 2021 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	<u>Au</u> 31.12.2021 5.050 <u>Au</u> 29.04.2022 0	62.000	16.000	40.000	15.000	90.000	67.500	75.000	250.000	131.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31 décembre 2021 (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE) ⁽¹⁾	<u>Au</u> 31.12.2021 25.250 <u>Au</u> 29.04.2022 0	310.000	80.000	40.000	7.500	60.000	22.500	0	0	0
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation au 31 décembre 2021 et à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	<u>Au</u> 31.12.2021 25.250 <u>Au</u> 29.04.2022 0	310.000	80.000	40.000	15.000	90.000	67.500	75.000	250.000	131.000

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

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

(3) Les BSPCE sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, la caducité automatique des BSPCE exerçables à la date de départ de la Société ou dans les deux mois suivant ce dernier ayant été supprimé de l'ensemble des plans régissant les BSPCE émis par la Société par la quarante-huitième résolution de l'Assemblée Générale mixte de la Société du 26 mai 2020, sous réserve, pour chaque bénéficiaire en ce qui le concerne et sauf décision contraire du conseil d'administration, qu'il s'engage par écrit auprès de la Société au plus tard à la date effective de son départ à ne pas céder d'actions sur le marché représentant plus

de 5% des volumes d'échanges quotidiens sur son principal marché de cotation pendant les 12 mois suivant son départ de la Société, étant précisé que cet engagement ne s'appliquera pas en cas de cession hors marché ou d'offre publique d'achat portant sur les titres de la Société.

- ⁽⁴⁾ *40.000 BSPCE₂₀₁₈ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.*
- ⁽⁵⁾ *7.500 BSPCE₂₀₁₉ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde sera exerçable à hauteur de 3.750 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée, soit à compter du 13 juin 2022 en ce qui concerne la prochaine tranche, sous réserve que Madame Charlotte Sibley exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.*
- ⁽⁶⁾ *Les BSPCE₂₀₁₉ seront exerçables à hauteur de 30.000 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 23 décembre 2019, soit à compter du 23 décembre 2020 en ce qui concerne la première tranche. 60.000 BSPCE sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde, correspondant au dernier tiers sera exerçable à compter du 23 décembre 2022, sous réserve que Monsieur David H. Solomon exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à cette date.*
- ⁽⁷⁾ *Les BSPCE₂₀₂₀ seront exerçables à hauteur d'un tiers à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1 septembre 2020, soit à compter du 1 septembre 2021. 22.5000 BSPCE sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel. Le solde sera exerçable à hauteur de 22.500 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée, soit à compter du 1er septembre 2022 en ce qui concerne la prochaine 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 BSPCE 2021 Administrateurs deviendront exerçables à hauteur de (i) un tiers à compter du 3 décembre 2022, puis (ii) un tiers à compter de chaque année écoulée à compter du 3 décembre 2022, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée.*
- ⁽⁹⁾ *Les BSPCE 2021_{DG} deviendront exerçables à raison de (i) 25.000 BSPCE à la date anniversaire du mandat de Directeur Général, soit au 3 mai 2022, (ii) à raison de 6.250 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé à compter du 3 mai 2022, (iii) à hauteur de 9.375 BSPCE à l'expiration de chaque trimestre écoulé à compter du 21 janvier 2022, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée.*
L'exercice des BSPCE 2021_{DG} est subordonné à l'atteinte de deux conditions de performance cumulatives. Pour des raisons de confidentialité, il ne sera pas donné plus d'informations sur les conditions de performance.
- ⁽¹⁰⁾ *Les BSPCE 2021-3 deviendront exerçables à hauteur de (i) 25 % à l'expiration d'un an à compter du 3 décembre 2022 ou de l'entrée en fonction, le solde soit 75% devenant exerçables à raison de 1/12^{ème} (soit 6,25 %) à l'expiration de chaque trimestre écoulé, sous condition d'exercice d'un mandat social et/ou d'une fonction salariée au sein de la Société ou d'une société du groupe à la date anniversaire considérée. L'exercice des BSPCE 2021-3 est subordonné à l'atteinte d'une condition de performance liée à un critère qualitatif devant être réalisée au cours de l'exercice 2022. Pour des raisons de confidentialité, il ne sera pas donné plus d'informations sur la condition de performance*

19.1.4.2 Plan de bons de souscription d'actions

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, il ne reste plus de bons de souscription d'actions (les « **BSA** ») en circulation, l'ensemble de 3,800 BSA 2013 restant en circulation ayant été exercés au cours de l'exercice écoulé.

19.1.4.3 Ajustement de la parité d'exercice dans le cadre de la mise en œuvre des mesures de protection des porteurs de valeurs mobilières

Aucun ajustement n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

19.1.4.4 Synthèse des instruments dilutifs

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 1 036 000 actions, soit une dilution maximale d'environ 10,4% sur la base du capital existant à la date du Document d'Enregistrement Universel et d'environ 9% sur la base du capital dilué. La dilution en droit de vote serait identique.

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

19.1.5.1 Etat des délégations et autorisations en vigueur à la date du Document d'Enregistrement Universel

Le tableau ci-après synthétise les différentes délégations financières qui ont été consenties au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale mixte des actionnaires de la Société en date du 14 juin 2021 et l'utilisation qui en a été faite au cours de l'exercice écoulé :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation /Solde disponible
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription (21 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 ⁽¹⁾	-	720.000 ⁽¹⁾
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (en dehors des offres visées au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier) (22 ^{ème} résolution)	26 mois	1.020.000 ⁽¹⁾	Se référer au ⁽²⁾	1.020.000 ⁽¹⁾
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre visée au paragraphe 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (23 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 euros ⁽¹⁾ dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois	Se référer au ⁽²⁾	720.000 euros ⁽¹⁾ dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation /Solde disponible
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (émission dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire) (25 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs ayant l'expérience de secteur de la santé ou des biotechnologies) ⁽⁴⁾ (26 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾	Oui Solde disponible 396 494 euros en cas d'augmentation de capital Se référer au ⁽¹⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (sociétés industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies) ⁽⁵⁾ (27 ^{ème} résolution)	18 mois	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾	720.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (28 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 15% de l'émission initiale ⁽¹⁾⁽⁶⁾	Même prix que l'émission initiale	dans la limite de 15% de l'émission initiale ⁽¹⁾⁽⁶⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation /Solde disponible
Autorisation à consentir au Conseil d'Administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, à l'effet de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'Assemblée Générale (24 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée par période de douze mois	Se référer au ⁽⁷⁾	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée par période de douze mois
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (29 ^{ème} résolution)	26 mois	720.000 euros ⁽¹⁾	-	720.000 euros ⁽¹⁾
Délégation de pouvoir à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (30 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée ⁽¹⁾	-	dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée ⁽¹⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (32 ^{ème} résolution)	26 mois	100.000 euros	-	100.000 euros
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés, dirigeants ou membres du Conseil d'Administration de la Société et des sociétés dont la Société détient au moins 75 % du capital ou des droits de vote ou tout éligible en vertu des dispositions applicables à la date d'attribution des BSPCE (33 ^{ème} résolution)	18 mois (ou 23/04/2022)	600.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽⁹⁾	Oui Solde disponible 144.000 actions Se référer au ⁽¹⁰⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation /Solde disponible
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (34 ^{ème} résolution)	38 mois	600.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹¹⁾	Solde disponible 144.000 actions Se référer au ⁽¹⁰⁾
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (35 ^{ème} résolution)	38 mois	350.000 actions ⁽⁸⁾	-	Solde disponible 144.000 actions Se référer au ⁽¹⁰⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du Conseil d'Administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le Conseil d'Administration a mis ou viendrait à mettre en place (36 ^{ème} résolution)	18 mois	260.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹²⁾ et au ⁽¹³⁾	Solde disponible 144.000 Se référer au ⁽¹⁰⁾
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (19 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du capital social	Se référer au ⁽¹⁴⁾	Oui
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (20 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois	Se référer au ⁽¹⁴⁾	

⁽¹⁾ Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 1.020.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 50.000.000 €, ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'Administration dans les conditions prévues par l'article L. 228-40 du code de commerce.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, compte tenu de l'utilisation faite par le Conseil d'administration dans sa séance du 22 juin 2021 de la délégation de compétence avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes, objet de la Vingt-Sixième Résolution à hauteur d'un nombre maximum de 1.617.530 actions représentant un montant nominal d'augmentation de capital de 323.506 €, le plafond global disponible en matière d'augmentation de capital représente 696.494 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société reste fixé pour sa part, à 50.000.000 €.

- (2) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 10%) étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
- (3) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission sur le marché réglementé d'Euronext à Paris éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de ladite résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.
- (4) Toutes personnes physiques ou morales (en ce compris toutes sociétés), trusts et fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP), de droit français ou étranger, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel, ou ayant investi au moins un million d'euros au cours des 36 derniers mois, dans le secteur de la santé ou des biotechnologies.
- (5) Toutes sociétés industrielles, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, directement ou par l'intermédiaire d'une société contrôlée ou par laquelle elles sont contrôlées au sens de l'article L. 233-3 I du Code de commerce, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société.
- (6) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur.
- (7) Possibilité de déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :
- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus.
- (8) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le nombre cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des options de souscription d'actions, des BSPCE, des BSA et de l'attribution gratuite d'actions était de 600.000 actions. Compte-tenu de l'utilisation faite par le Conseil d'Administration de la délégation de compétence relative l'émission de BSPCE à hauteur de 456.000 BSPCE (se référer à la note 10 ci-après), le plafond cumulé au titre des options de souscription d'actions, des BSPCE, des BSA et de l'attribution gratuite d'actions représente 144.000 actions à la date du Document d'Enregistrement Universel.
- (9) Le prix d'exercice des BSPCE sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSPCE et devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :

- la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSPCE;
 - si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE, diminué le cas échéant d'une décote correspondant à la perte de valeur économique du titre depuis cette émission.
- (10) La délégation de compétence relative l'émission de BSPCE a été mise en oeuvre par le Conseil d'Administration lors de sa réunion en date du 3 décembre 2021 à hauteur d'un nombre total de 456.000 BSPCE. Se référer au tableau 19.1.4.1 « Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ». La délégation de compétence deviendra sans objet le 27 avril 2022, la Société ayant 15 ans.
- (11) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le Conseil d'Administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et ladite résolution, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, à quatre-vingt pour cent (80 %) du prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur.
- (12) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant, et sera au moins égal à 5 % de la moyenne pondérée par les volumes des cours des trois (3) dernières séances de bourse sur ledit marché ou bourse de valeurs précédant la date d'attribution dudit BSA par le Conseil.
- (13) Le prix d'exercice des BSA sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSA et devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'Administration d'attribuer les BSA.
- (14) Le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) est fixé à 42 euros, avec un plafond global de 3.000.000 euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente autorisation.

19.1.5.2 Contenu des délégations et autorisations soumises au vote de l'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022

Les délégations et autorisations en matière d'augmentation de capital telles que celles-ci seront soumises au vote des actionnaires lors de l'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022 sont présentées ci-dessous :

	Durée de validité/	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX DELEGATIONS FINANCIERES : 1 200 000 Euros (augmentation de capital) – 50 MEUR (titres de créances)			
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription (11 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	26 mois	Augmentation de capital : 800.000 € Titres de créances : 50 000 000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	N/A
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (en dehors des offres visées au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier) (12 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	26 mois	Augmentation de capital : 1.200.000 € Titres de créances : 50 000 000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	Moyenne pondérée des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assorti d'une décote éventuelle maximale de 15 % étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre visée au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (13 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	26 mois	Augmentation de capital : 1.200.000 € dans la limite de 20 % du capital par an Titres de créances : 50 000 000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	Moyenne pondérée des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assorti d'une décote éventuelle maximale de 15 % étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus

	Durée de validité/	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (émission dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire)</p> <p>(14^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.200.000 €</p> <p>Titres de créances : 50 000 000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>	<p>Moyenne pondérée des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assorti d'une décote éventuelle maximale de 15 % étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus</p>
<p>Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (investisseurs ayant l'expérience de secteur de la santé ou des biotechnologies)⁽¹⁾</p> <p>(15^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.200.000 €</p> <p>Titres de créances : 50 000 000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>	<p>Moyenne pondérée des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assorti d'une décote éventuelle maximale de 15 % étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus</p>
<p>Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (sociétés industrielles, institutions ou entités actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies)⁽²⁾</p> <p>(16^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.200.000 €</p> <p>Titres de créances : 50 000 000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>	<p>Moyenne pondérée des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assorti d'une décote éventuelle maximale de 15 % étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus</p>

	Durée de validité/	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (17 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	26 mois	15 % de l'émission initiale (ou toute autre fraction fixée par la loi) Dans la limite du plafond prévu par la délégation utilisée – Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	Même prix que l'émission initiale
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (19 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	26 mois	Augmentation de capital : 100.0000 € Plafond indépendant	N/A
PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX OPTIONS /BSA/AGA : 750 000 actions (ne s'imputant pas sur le plafond global propre aux délégations en matière financière)			
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (20 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	38 mois	750.000 actions S'imputant sur le plafond global propre aux Options/BSA/AGA	.Fixation du prix des options de souscription ou d'achats d'actions ⁽³⁾

	Durée de validité/	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (21 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	38 mois	750.000 actions (limite légale 10 % à la date de mise en oeuvre par le CA de l'autorisation) S'imputant sur le plafond global propre aux Options/BSA/AGA	N/A
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du Conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales, leurs dirigeants ou associés ou (iii) de membres de tout comité mis en place par le Conseil d'administration ou le Conseil d'administration viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales (22 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	18 mois	750.000 actions S'imputant sur le plafond global propre aux Options/BSA/AGA	déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier, au besoin avec l'aide d'un expert indépendant, et sera au moins égal à 5 % de la moyenne pondérée par les volumes des cours des trois (3) dernières séances de bourse sur ledit marché ou bourse de valeurs précédant la date d'attribution dudit BSA par le Conseil
Délégation en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du DPS au profit des adhérents d'un PEE (24 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	18 mois	52.000 Euros (augmentation de capital)	
ACHAT PAR LA SOCIETE DE SES PROPRES ACTIONS – REDUCTION DE CAPITAL			

	Durée de validité/	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (9 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	18 mois	10% du capital social	Prix de rachat : 21 euros Montant affecté : 3.000.000 euros
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (10 ^{ème} résolution AGM 9 juin 2022)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois	

- (1) Toutes personnes physiques ou morales (en ce compris toutes sociétés), trusts et fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP), de droit français ou étranger, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel, ou ayant investi au moins un million d'euros au cours des 36 derniers mois, dans le secteur de la santé ou des biotechnologies
- (2) Toutes sociétés industrielles, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, directement ou par l'intermédiaire d'une société contrôlée ou par laquelle elles sont contrôlées au sens de l'article L. 233-3 I du Code de commerce, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société.
- (3) Aussi longtemps que les actions de la société ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix de souscription et/ou d'achat des actions par les bénéficiaires sera fixé le jour où les options de souscription d'actions seront consenties par le Conseil d'administration, conformément aux dispositions prévues par les articles L.225-177 et L.225-179 du Code de commerce, de la façon suivante:
- s'agissant d'options de souscription d'actions nouvelles, le prix sera fixé par le Conseil d'administration au jour où les options de souscription d'actions seront consenties, dans les conditions prévues par l'article L.225-177 du Code de commerce, selon les méthodes objectives retenues en matière d'évaluation d'actions, en tenant compte, selon une pondération appropriée à chaque cas, de la situation nette comptable, de la rentabilité et des perspectives d'activité de l'entreprise. Ces critères sont appréciés, le cas échéant, sur une base consolidée ou, à défaut, en tenant compte des éléments financiers issus des filiales significatives. Dans le cadre de la détermination du prix de souscription, le Conseil d'administration pourra prendre en compte le cours de clôture d'une action ordinaire de la société cotée sur le marché Euronext Growth Paris précédent le jour de la décision d'attribution du Conseil d'administration. En tout état de cause, le prix ne pourra être inférieur à 95% de la moyenne des cours de clôture cotés aux 20 séances de bourse précédent le jour où l'option est consentie ;
 - s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix ne pourra être inférieur à 95% de la moyenne des cours de clôture cotés aux 20 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie, ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la société au jour où l'option est consentie au titre de l'article L.22-10-62 du Code de commerce

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune option, ni aucun accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant la mise en place d'une telle option, sur le capital de la Société.

19.1.7 Historique du capital social

19.1.7.1 *Evolution du capital social*

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 23 avril 2007, avec un capital initial de 125.000 euros.

Le capital social a été ensuite augmenté, à plusieurs reprises, pour atteindre 1.990.030,20 euros le 31 octobre 2021, ce montant étant resté inchangé à la clôture de l'exercice.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1.991.430,20 euros divisé en 9.957.151 actions de 0,20 euro de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital depuis cette date.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
13 juin 2019	Exercice de 831 BSPCE et de 4.231 BSA	25.310	5.062	66.279,70	1.617.530,80	8.087.654	0,20
30 octobre 2019	Exercice de 51.160 BSPCE et 14.038 BSA	325.990	65.198	872.768,30	1.682.728,80	8.413.644	0,20
16 juin 2020	Exercice de 1.000 BSPCE	5.000	1.000	15.100	1.683.728,80	8.418.644	0,20
3 décembre 2020	Exercice de 29.400 BSPCE	147.000	29.400	443.940	1.713.128,80	8.565.644	0,20
23 juin 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	1.319.507	263.901,40	9.157.378,58	1.977.030,20	9.885.151	0,20
30 juin 2021	Exercice de 9.200 BSPCE et 3.800 BSA	65.000	13.000	196.300	1.990.030,20	9.950.151	0,20
15 avril 2022	Exercice de 1.400 BSPCE	7.000	22.540		1.991.430,20	9.957.151	0,20

19.1.7.2

Evolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois derniers exercices

	Situation à la date du 31 déc 2021 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2020 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2019 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	% du capital et des droits de vote ⁽³⁾	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾
Total dirigeants mandataires sociaux	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Catherine Guittet	101 778	1,02%	178 556	1,35%	101 778	1,18%	137 303	1,04%	84 395	1,00%	119 920	1,03%
Maria Manso	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	4 155	0,05%	4 155	0,04%
Florie Guillaumin	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	10 090	0,12%	10 090	0,09%
Salariés, consultants et membres de comités	101 778	1,02%	178 556	1,35%	101 778	1,18%	137 303	1,04%	98 640	1,17%	134 165	1,15%
Bpifrance Investissement	2 249 568	22,61%	3 575 136	27,13%	2 249 568	26,10%	3 749 136	28,45%	2 249 568	26,74%	2 249 568	19,25%
Cemag Invest	748 064	7,52%	1 496 128	11,35%	748 064	8,68%	1 496 128	11,35%	765 646	9,10%	765 646	6,55%
Irdi Soridec Gestion	435 511	4,38%	796 183	6,04%	435 511	5,05%	796 183	6,04%	435 511	5,18%	796 183	6,81%
Charlotte Sibley	-	0,00%	-	0,00%	1 120	0,01%	1 120	0,01%	-	0,00%	-	0,00%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	3 433 143	34,50%	5 867 447	44,52%	3 434 263	39,84%	6 042 567	45,85%	3 450 725	41,01%	3 811 397	32,62%
IXO Private Equity*	769 802	7,74%	1 539 604	11,68%	1 068 382	12,40%	2 026 764	15,38%	1 462 082	17,38%	2 661 191	22,78%
Marie-Odile Humblet	294 755	2,96%	589 510	4,47%	582 994	6,76%	1 165 988	8,85%	597 249	7,10%	1 180 243	10,10%
Mr. Lefoulon	362 332	3,64%	715 164	5,43%	362 332	4,20%	715 164	5,43%	370 650	4,41%	723 482	6,19%
Françoise Brunner-Ferber**	104 799	1,05%	209 598	1,59%	-	0,00%	-	0,00%	334 456	3,98%	641 158	5,49%
DNCA ACTIONS EURO MICRO CAPS et AMUNDI EUROPE MICROCAPS	191 071	1,92%	191 071	1,45%	-	0,00%	-	0,00%	-	-	-	-
Nathalie Lemarié	-	0,00%	-	0,00%	13 419	0,16%	13 419	0,10%	13 419	0,16%	13 419	0,11%
Luc-André Granier	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	317 312	3,77%	567 312	4,86%
Ludovic Robin	-	0,00%	-	0,00%	12 769	0,15%	25 538	0,19%	29 221	0,35%	52 490	0,45%
Caroline Roussel-Maupetit	-	0,00%	-	0,00%	74 640	0,87%	149 280	1,13%	-	0,00%	-	0,00%
Paul Michalet	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Sarah Delbaere	-	0,00%	-	0,00%	8 300	0,10%	9 100	0,07%	1 069	0,01%	1 069	0,01%
Autre flottant	4 669 567	46,93%	3 864 285	29,32%	2 946 266	34,18%	2 880 135	21,85%	1 716 661	20,40%	1 876 357	16,06%
Total flottant	6 392 326	64,24%	7 109 232	53,95%	5 069 102	58,81%	6 985 388	53,00%	4 842 119	57,55%	7 716 721	66,04%
Autodetention ⁽⁶⁾	22 904	0,23%	22 904	0,17%	14 001	0,16%	14 001	0,11%	22 160	0,26%	22 160	0,19%
TOTAL	9 950 151	100,00%	13 178 139	100,00%	8 619 144	100,00%	13 179 259	100,00%	8 413 644	100,00%	11 684 443	100,00%

* Fin de mandat le 1 janvier 2019

** Fin de mandat le 26 mai 2020

A compter du 2ème anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double. Seules les actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité, soit 30 326 actions au 21 avril 2022, sont privées de droit de vote.

19.1.7.3 Publication des avis de franchissement de seuils

Au cours de l'exercice 2021, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil légal en application de l'article L. 233-7 du Code de commerce suivantes :

Néant.

19.1.8 Existence de nantissements

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement portant sur une part significative de son capital social.

19.2 Acte constitutif et statuts

19.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet en France et dans tous pays :

- Etudes, conseils, diagnostic, recherche, conception, mise au point, développement, production et commercialisation de produits chimiques, biochimiques et biologiques, ainsi que services destinés aux laboratoires de recherche, aux industries de la pharmacie, de la biologie et des biotechnologies pour la santé humaine et vétérinaire, l'agro-alimentaire et la cosmétologie.
- Fabrication, stockage, vente en gros et au détail, distribution, répartition, commercialisation, exploitation, importation et exportation de médicaments humains, médicaments vétérinaires, produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, dispositifs médicaux, compléments alimentaires, réalisation d'essais cliniques sur l'homme et l'animal.
- Toutes opérations industrielles et commerciales se rapportant à :
 - o la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ci-dessus ;
 - o la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;
 - o la participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe ;
- Toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

La dernière version à jour des statuts de la Société peut être consultée sur son site internet (www.advicenne.com/fr).

19.2.2 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions

Néant.

19.2.3 Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé qu'à compter du deuxième anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins à compter de cette date bénéficieront d'un droit de vote double.

20. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, le Groupe n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal de ses affaires.

Tableau récapitulatif des contrats

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de licence de savoir-faire ADV6209	Centre hospitalier Universitaire d'Amiens (CHU)	10 ans à compter de l'obtention de la 1ère autorisation sur le marché des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. 12 septembre 2028	Le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (avec faculté de sous-licence) sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées.
Contrat de cession d'actifs relatifs à de ADV6209	Primex Pharmaceuticals AG (Primex)	12 septembre 2025 (avec la possibilité pour Primex de résilier le contrat avant le 12 septembre 2020).	La Société a cédé certains actifs relatifs à ADV6209, en particulier les droits au niveau mondial relatifs à ADV6209 le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire	Primex	Durée identique : - concernant le savoir-faire du CHU, au contrat de licence conclu avec ce dernier ; et - concernant le savoir-faire de la Société, au contrat de cession d'actifs conclu avec Primex	La Société a (i) cédé à Primex l'ensemble de ses droits relatifs à son savoir-faire et (ii) lui a consenti une sous-licence sur le savoir-faire du CHU, dans les deux cas pour le développement, l'enregistrement la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.
Contrat d'approvisionnement d'ADV7103	Elaiapharm	10 ans à compter de la production du 1 ^{er} lot commercial d'ADV7103	La Société a signé un contrat d'approvisionnement avec la société Elaiapharm Lundbeck pour la fabrication mondiale des lots commerciaux de son produit principal, ADV7103 dans l'indication de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA), conformément aux exigences GMP.
Contrat d'approvisionnement des matières premières pour ADV7103	Jungbunzlauer Ladenburg et Elaiapharm	5 ans puis renouvelable annuellement de manière tacite	La Société, Elaiapharm et la société Jungbunzlauer Ladenburg ont conclu un contrat d'approvisionnement aux termes duquel cette dernière s'engage à fabriquer et à livrer à Elaiapharm les quantités de Tripotassium Citrate nécessaires à la fabrication d'ADV7103.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de financement	La Banque Européenne d'Investissement (BEI)	La maturité du prêt est de 5 ans tandis que les redevances complémentaires sont dues jusqu'au 31 décembre 2026.	La Société a conclu avec la BEI un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros, afin de financer le développement d'un portefeuille de traitements pédiatriques. La Société s'est engagée à rembourser le prêt, des intérêts ainsi que des redevances complémentaires calculées sur son chiffre d'affaires.
Prêt Garanti par l'Etat (PGE)	BNPParibas et BPI	La maturité des prêts est de 5 ans.	Deux Prêts Garantis par l'Etat ont été conclus en octobre 2020 entre BNPParibas et la Société, et BPI France et la Société pour un montant total de 4,3 millions d'euros. Ils ont été accordés aux taux respectifs de 0,25% et 1,75%.

20.1 Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209

Le Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens (le « **CHU** ») a développé des solutions orales et muco-solubles de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines (le « **Produit** »), et a acquis un savoir-faire dans la préparation et la fabrication hospitalière pour le Produit.

Par un contrat de licence de savoir-faire conclu entre le CHU et la Société le 13 octobre 2009 et modifié par avenants en date des 10 janvier 2011, 3 juillet 2015, 16 février 2016 et 1^{er} mars 2017, le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (la « **Licence** ») sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière du Produit, dont notamment les formules de fabrication de solutions du Produit à 0,2% et 0,5%, les secrets de fabrication et dossiers de lots, les méthodes analytiques et leurs rapports de validation (le « **Savoir-Faire du CHU** »), pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. Le CHU se réserve le droit de développer le Savoir-Faire du CHU pour d'autres indications.

Au titre de la Licence, la Société dispose du droit de conduire et financer le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation du Produit pour les deux indications visées ci-dessus. Sur la base du Savoir-Faire du CHU, la Société a ainsi développé un candidat-médicament pour l'indication de sédation vigile et d'anxiolyse (« **ADV6209** »).

En contrepartie des droits d'exploitation du Savoir-Faire du CHU, la Société doit, à compter de la commercialisation d'ADV6209, verser au CHU une redevance correspondant à un pourcentage des ventes d'ADV6209 réalisées par la Société ou, en cas de sous-licence du Savoir-Faire du CHU à un tiers, des redevances versées par ce sous-licencié.

La Société détient de manière exclusive la propriété de toute amélioration apportée au Savoir-Faire du CHU ou au Produit, y compris pour d'autres indications que celles visées par la Licence, dès lors que

cette amélioration est réalisée sur la base de tout ou partie des technologies, méthodes, procédures ou savoir-faire de la Société.

La Société dispose par ailleurs de la faculté de concéder des sous-licences du Savoir-Faire du CHU à des tiers. A ce titre, dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG (« **Primex** ») d'actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait (voir la section 22.2 ci-dessous), Advicenne a accordé une sous-licence à Primex sur le Savoir-Faire du CHU pour l'indication « *sédation modérée par voie orale* » et ses applications, à l'exclusion de toute autre indication ou application. Par avenant en date du 16 février 2016, le CHU a pris acte de cette sous-licence et a autorisé la concession par les sous-licenciés de sous-licences de deuxième rang sur toute activité couverte par les sous-licences, étant précisé que la Société reste seule responsable des actes commis par les sous-licenciés de deuxième rang à l'égard du CHU.

La Licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration d'une durée de 7 ans à compter de la date d'obtention de la première AMM du Produit pour les indications visées ci-dessus/au 12 septembre 2028, aussi longtemps que le Savoir-Faire du CHU demeurera secret.

La Licence peut être résiliée par l'une ou l'autre des parties après un préavis écrit de six mois dans les cas suivants :

1. si une violation des dispositions de la Licence par une partie survient et que celle-ci est incapable d'y remédier dans les six mois de la notification adressée par l'autre partie ;
2. si la Société notifie le CHU qu'elle renonce à poursuivre ses activités en vertu de la Licence.

La Société est notamment tenue dans ce cas de s'abstenir de poursuivre quelque activité que ce soit relative au Savoir-Faire du CHU et au Produit. Le CHU s'engage, quant à lui, à se substituer à la Société au titre des sous-licences du Savoir-Faire du CHU qu'elle aurait consentie à des tiers (y compris la sous-licence accordée à Primex).

De plus, en cas de divulgation par le CHU des informations confidentielles relatives au Savoir-Faire du CHU, la Société sera en droit de résilier la Licence avec effet immédiat mais pourra continuer à utiliser le Savoir-Faire du CHU.

Enfin, à l'expiration de la Licence (mais non en cas de résiliation), la Société et ses sous-licenciés auront la faculté d'exploiter librement le Savoir-Faire du CHU.

La Licence est régie par le droit français et soumise aux juridictions françaises.

20.2 Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait

20.2.1 Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG

Aux termes d'un contrat de cession d'actifs conclu le 12 février 2016 entre la Société et Primex (le « **Contrat de Cession** »), cette dernière a acquis le 11 mars 2016 auprès de la Société les actifs suivants relatifs à ADV6209 (les « **Actifs** ») :

- les droits au niveau mondial, et notamment le savoir-faire de la Société, relatifs à ADV6209 ;
- le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché relatif à ADV6209 (voir le paragraphe « AMM » ci-dessous) et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés ;
- les marques suivantes dont la Société était titulaire (les « **Marques** ») :

- la marque française "Ozaline" , n° 13 4 002 732, déposée par la Société auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle le 29 avril 2013, en classes 5, 10 et 42 ;
 - la marque européenne "Ozaline", n° 013208517, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 17 décembre 2014, en classes 5, 10 et 42 ;
 - la marque européenne "Ozalin", n° 013544697, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 25 mars 2015, en classes 5, 10 et 42 ;
- les noms de domaine suivants dont la Société était titulaire (les « **Noms de Domaine** ») :
- le nom de domaine *ozaline.com* ;
 - le nom de domaine *ozalin.com* ;
 - le nom de domaine *ozaline.fr* ;
 - le nom de domaine *ozalin.fr*.

Savoir-Faire de la Société

Le savoir-faire au niveau mondial relatif au développement, à l'enregistrement, à la fabrication et/ou la commercialisation d'ADV6209 et dont seule la Société a la faculté de disposer (le « **Savoir-Faire de la Société** ») est transféré à Primex.

Savoir-Faire du CHU

Aux termes d'un contrat de sous-licence en date du 10 mars 2016, la Société a également consenti à Primex une sous-licence sur le Savoir-Faire du CHU relatif à ADV6209 (voir la section 22.2.2 ci-dessous).

Marques et Noms de Domaine

La cession des Marques et des Noms de Domaine ainsi que de tous les droits et privilèges qui y sont attachés (y compris le droit d'agir en contrefaçon pour des faits antérieurs à la cession et non prescrits) a été formalisée par un contrat conclu entre la Société et Primex le 10 mars 2016.

Les Marques et Noms de Domaine peuvent être exploités librement par Primex sans limitation particulière à l'indication ADV6209.

AMM

La Société est en charge de l'obtention d'une AMM pour ADV6209 en France, au Royaume-Uni, en Italie, en Finlande, en Norvège, au Danemark et aux Pays-Bas, étant précisé qu'elle devra transmettre à Primex le bénéfice des AMM d'ADV6209 ainsi obtenues. Primex est en charge d'obtenir les autorisations réglementaires dans les autres Etats.

Les frais afférents à l'obtention des différentes AMM seront à la charge de Primex (sauf en ce qui concerne la France, la Finlande et les Pays-Bas).

Contrepartie financière

En contrepartie de la cession des Actifs, de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU (voir la section 20.2.2 ci-dessous), Primex s'est engagée à verser à la Société une somme pouvant atteindre un montant total minimum d'environ 40 millions d'euros dans l'hypothèse de réalisation de l'ensemble des étapes décrites ci-dessous, dont :

- un premier paiement de 4 millions d'euros déjà versé par Primex,

- un paiement d'étape d'un montant de 3 millions d'euros versé par Primex à la suite de l'obtention le 12 septembre 2018 d'une première opinion positive pour l'obtention par la Société d'une AMM pour ADV6209,
- un paiement d'étape conditionné à l'atteinte d'objectifs de ventes, et
- des redevances échelonnées (*royalties*) égales à un pourcentage à deux chiffres des ventes d'ADV6209, sans que ces redevances ne puissent être inférieures à un minimum prédéfini, étant précisé que ces redevances sont exigibles jusqu'au 12 septembre 2025. Avant la deuxième année d'anniversaire de l'obtention de l'AMM, aucun versement des royalties est versé par Primex AG.

Option de poursuite du contrat

Le 11 septembre 2020, Primex a notifié à la Société sa décision motivée de poursuivre la commercialisation d'ADV6209 (la « **Seconde Phase de Commercialisation** »). Primex est de fait tenue de payer à la Société le paiement d'étape et les redevances décrites ci-dessus soit un minimum de 33 millions d'euros.

Annulation du Contrat de Cession

Par ailleurs, la Société peut résilier le Contrat de Cession en cas de défaut de paiement par Primex.

Dans tous les cas de résiliation, Primex serait tenue de rétrocéder les Actifs transférés à la Société ainsi que les éventuelles AMM d'ADV6209 dont elle bénéficierait. Pour autant, la Société ne serait pas tenue de rembourser les paiements reçus au titre du Contrat de Cession.

Droit de préemption au bénéfice de la Société

La Société bénéficie d'un droit de préemption dans le cas où Primex déciderait de transférer à un tiers tout ou partie des Actifs ou du Savoir-Faire de la Société.

Durée

Le Contrat de Cession expirera à la date du dernier paiement dû au titre du paiement d'étapes et des redevances échelonnées (tels que décrits ci-dessus).

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.2.2 Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016

Par acte en date du 10 mars 2016 (le « **Contrat de Sous-Licence** »), et dans le cadre de la cession des Actifs, la Société a transféré à Primex l'ensemble des droits relatifs au Savoir-Faire de la Société et lui a concédé une sous-licence exclusive sur le Savoir-faire du CHU, dans le Domaine, pour le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.

Dans le cadre du Contrat de Sous-Licence, Primex est autorisée à concéder à des tiers une licence de deuxième rang sur le Savoir-Faire du CHU.

La Société conserve le droit d'utiliser le Savoir-Faire de la Société ainsi que le Savoir-Faire du CHU dans le Domaine, mais uniquement à des fins de recherche et afin de lui permettre d'honorer ses obligations dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation éventuelles.

En contrepartie de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU, Primex est tenue de verser un paiement d'étape ainsi que des redevances échelonnées (voir la section 22.2.1 ci-dessus).

Le Contrat de Sous-Licence peut prendre fin, de façon anticipée, dans les cas suivants :

- de manière automatique s'il est mis fin au Contrat de Cession, étant précisé qu'aux termes de la Licence (voir la section 22.1 ci-dessus), le CHU s'est engagé à se substituer à la Société au titre du Contrat de Sous-Licence ;
- de manière automatique si Primex notifie à la Société sa décision de ne pas entrer en Seconde Phase de Commercialisation ;
- à l'initiative de la Société, en cas de défaut de paiement par Primex ;
- à la demande de l'une ou l'autre partie, en cas de violation des termes du Contrat de Sous Licence, moyennant le respect d'un préavis de six mois.

En cas de résiliation du Contrat de Sous-Licence, les éventuelles sous-licences de deuxième rang prennent fin (sauf accord contraire entre la Société et le CHU), la Société récupère le Savoir-Faire du CHU et Primex interrompt tout usage du Savoir-Faire de la Société.

Le transfert du Contrat de Sous-Licence ou du Savoir-Faire de la Société par Primex n'est possible qu'en lien avec la cession de tout ou partie des Actifs.

Le Contrat de Sous-Licence est conclu :

- pour une durée de dix ans à compter de la délivrance de la première AMM s'agissant de la sous-licence sur le Savoir-faire du CHU , soit jusqu'au 12 septembre 2025
- pour une durée allant jusqu'au paiement de l'intégralité du paiement d'étape et des redevances échelonnées s'agissant du Savoir-Faire de la Société, soit au plus tard jusqu'au 12 septembre 2025.

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.3 Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service

Les relations commerciales entre la Société et Elaiapharm sont régies pour partie par un contrat d'approvisionnement d'ADV7103, par les conditions générales de vente d'Elaiapharm et pour le reste, par un ensemble de contrats, en ce compris le contrat d'approvisionnement de matière première conclu entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg en date du 6 juillet 2016.

20.3.1 Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services

Elaiapharm fournit à la Société un certain nombre de services dans le cadre de la production d'ADV7103, dont le développement pharmaceutique du candidat-médicament, la fabrication de lots cliniques, consulting technique pour le packaging, le développement et les validations analytiques et les études de stabilité d'ADV7103 (les « **Services** »).

Aux termes des conditions générales de vente d'Elaiapharm les « **CGV** », cette dernière est responsable de l'approvisionnement en matières premières, substances actives pharmaceutiques, excipients, emballages, matériels, documentations et autres éléments nécessaires à la réalisation et à la fourniture des Services.

La Société, quant à elle, garantit que les Services ne constituent pas une violation des droits de propriété intellectuelle d'une quelconque tierce partie et qu'elle sera l'unique responsable si le droit d'utilisation, d'exécution ou de commercialisation des Services par la Société est contesté par une tierce partie.

Aux termes des CGV, toutes informations ou données concernant notamment les formulations, procédés, procédures, communiquées par la Société, dont les formulations d'ADV7103, restent sa propriété exclusive. Néanmoins, Elaiapharm est le propriétaire inconditionnel du savoir-faire et de la documentation produite pendant le processus de fabrication des Services et est en droit de le protéger contre les violations de tierces parties et de l'utiliser à toutes les fins qu'il juge utiles.

20.3.2 Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm

La Société a signé le 26 août 2019 un contrat d'approvisionnement avec la société pharmaceutique Elaiapharm pour la fabrication de son produit principal, ADV7103, en vue de sa commercialisation mondiale dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA).

En vertu de cet accord, Elaiapharm assure de manière non-exclusive la fabrication des lots commerciaux d'ADV7103 dans l'indication dRTA, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMP** »).

Le contrat est conclu pour une période de 10 ans à compter de la production du premier lot commercial, renouvelable tacitement par périodes successives de 2 ans/pour deux périodes supplémentaires de 2 ans chacune.

Elaiapharm s'engage à détenir et maintenir pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication, et notamment le certificat GMP, et ce pour l'ensemble des pays mentionnés dans le contrat, dont l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique. Elaiapharm s'engage également à procéder aux investissements nécessaires pour produire la quantité de produits demandés par la Société sur la base de prévisions de vente convenues entre les parties

La Société s'engage, quant à elle, à acheter une quantité d'ADV7103 pré définie. Ainsi, en cas de transfert de la fabrication d'AD7103 vers une autre société de production, la Société est tenue de payer une indemnisation raisonnable pour chaque boîte vendue non produite par Elaiapharm.

Chacune des parties reste propriétaire de sa propriété intellectuelle et/ou de son savoir-faire utilisé dans le cadre de la production d'ADV7103 mais accorde à l'autre partie une licence mondiale gratuite sur cette propriété et ce savoir-faire, tout en respectant la clause de non-compétitivité, lié au domaine d'activité de la Société.

20.3.3 Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg

La fabrication d'ADV7103 nécessite l'utilisation de Tripotassium Citrate (le « **Principe Actif** »). Elaiapharm a souhaité s'approvisionner de manière non exclusive en Principe Actif auprès de la société Jungbunzlauer Ladenburg (le « **Fournisseur** »). Dans ce contexte, le Fournisseur, Elaiapharm et la Société ont conclu un contrat d'approvisionnement.

Aux termes du contrat d'approvisionnement, le Fournisseur s'engage à fabriquer et livrer à Elaiapharm les quantités de Principe Actif prévues au contrat.

Le Fournisseur garantit qu'il détient et maintiendra pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication des Principes Actifs pharmaceutiques, et notamment le certificat de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMP** »).

Les prix et le calendrier des paiements sont définis d'un commun accord par les parties et sont actualisés à chaque fois que cela est nécessaire.

Le contrat d'approvisionnement est conclu pour une durée de cinq ans à compter de sa date d'entrée en vigueur et sera prorogé automatiquement par périodes de douze mois sauf résolution par l'une des parties moyennant un préavis écrit de 6 mois.

Chacune des parties peut mettre fin au contrat par écrit dans les situations suivantes :

- en cas de violation des termes du contrat après mise en demeure d'y remédier restée sans réponse pendant vingt-huit jours ;
- si l'autre partie fait l'objet d'une procédure de liquidation judiciaire ou d'une procédure similaire ;
- en cas d'impossibilité pour une partie de remplir ses obligations pendant trois mois ou plus en raison d'un cas de force majeure.

Le contrat d'approvisionnement est régi par le droit allemand et soumis aux juridictions allemandes.

20.4 Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement (la « **BEI** ») un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros (le « **Prêt** »), afin de financer le développement d'un portefeuille de traitements pédiatriques de maladies rénales et neurologiques orphelines et, plus particulièrement, du candidat-médicament ADV7103 dans les indications de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA) et de la cystinurie (l'« **Investissement** »).

20.4.1 Caractéristiques financières du Prêt

Le Prêt est divisé en trois tranches, chacune d'une maturité de cinq ans à compter de sa date de tirage :

- une première tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros tirée par la Société en juin 2020 ;
- une deuxième tranche d'un montant de 5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées à l'activité et au financement de l'entreprise ; et
- une troisième tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées au produit ADV7103 et à son chiffre d'affaires.

Les première et deuxième tranche sont remboursables en une seule fois à maturité, soit au cinquième anniversaire de leur tirage, et la troisième tranche est remboursable annuellement jusqu'au cinquième anniversaire de son tirage.

Le Prêt porte intérêt (hors redevances dues au titre du *Royalties Agreement* – voir ci-dessous), pour les deux premières tranches à taux d'intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), dont une partie est payable annuellement et l'autre capitalisée et payable à terme, et, pour la troisième tranche, à taux d'intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), payable annuellement.

20.4.2 Engagements pris au titre du Prêt

Le Prêt n'est pas assorti de sûretés. Toutefois, toute filiale de la Société dont les actifs, les revenus bruts ou l'EBITDA viendraient à représenter au moins 5% des actifs, des revenus bruts ou de l'EBITDA consolidé de la Société, devra consentir à la BEI une garantie pour les obligations de la Société.

La Société a consenti à la BEI un droit d'information et d'audit et a effectué un certain nombre de déclarations au bénéfice de BEI dont le non-respect ouvrirait à cette dernière la faculté d'exiger le remboursement anticipé du Prêt (voir la section 20.4.3 ci-dessous).

La Société a par ailleurs pris un certain nombre d'engagements auprès de la BEI, pour elle-même et ses filiales éventuelles. Ainsi, sous réserve de certains seuils et exceptions et sauf accord préalable de la BEI, la Société ne pourra notamment pas céder les actifs du Groupe en dehors du cours normal des

affaires, céder les participations du Groupe, modifier de manière significative l'activité du Groupe, procéder à une fusion, scission ou restructuration d'une des sociétés du groupe, réaliser des acquisitions ou opérations de croissance externe, accroître l'endettement du Groupe, octroyer de nouvelles sûretés sur les actifs du Groupe ou procéder au versement de dividendes. La Société a également pris des engagements tels que le maintien en vigueur de ses assurances ou de ses droits de propriété intellectuelle et industrielle nécessaires à l'Investissement.

20.4.3 Remboursement anticipé du Prêt

En cas de remboursement anticipé de tout ou partie du Prêt tant à l'initiative de la Société que de la BEI, des frais d'annulation dégressifs calculés en pourcentage du montant remboursé seront dus ainsi que, si la BEI le requiert, des **Redevances Anticipées** (telles que définies ci-dessous, voir la section 20.4.4 ci-dessous).

La BEI pourra déclarer sans préavis l'exigibilité anticipée du Prêt en cas de survenance de certains cas de défaut énumérés au contrat, dont (i) un défaut de paiement au titre du Prêt, (ii) une inexactitude ou une omission significative concernant l'une des déclarations ou le non-respect de l'un des engagements visés dans la section 20.4.2 ci-dessus, (iii) la survenance d'un défaut au titre d'un autre endettement financier significatif accordé à la Société et qui entraînerait l'exigibilité de cet endettement, (iv) la survenance d'une procédure collective visant la Société ou l'une des filiales de la Société garantissant le Prêt ou (v) la survenance d'un changement défavorable significatif.

La BEI pourra également, si elle l'estime nécessaire après discussion avec la Société et moyennant un préavis, déclarer l'exigibilité anticipée du Prêt notamment (i) dans l'hypothèse où toute personne agissant seule ou de concert acquerrait plus de 50% des actions ou des droits de vote de la Société (un « changement de contrôle »), (ii) dans l'hypothèse où Luc-André Garnier ou Caroline Roussel-Maupetit cesserait d'être dirigeant de la Société et que cette personne ne serait pas remplacée dans les 6 mois de son départ conformément à un plan de succession arrêté par la Société ou (iii) en cas de remboursement volontaire par la Société ou l'une de ses filiales éventuelles d'un autre endettement financier significatif (dans ce dernier cas, le Prêt sera remboursé proportionnellement au montant de l'endettement remboursé volontairement).

20.4.4 Rémunération complémentaire

Dans le cadre de ce financement, la Société a signé, également le 2 juillet 2019, avec la BEI un accord de royalties (*Royalty Agreement*) aux termes duquel, la Société s'est engagée à verser à la BEI une rémunération complémentaire annuelle calculée sur le chiffre d'affaires de la Société, à compter du 31 janvier 2021 ou, en cas de première vente significative d'ADV7103 dans l'indication de la dRTA ou de la cystinurie réalisée avant le 31 janvier 2021, à compter de cette vente et ce pour une période de 9 ans.

Les redevances pourront être exigibles par avance, si la BEI le requiert, en cas de (i) remboursement anticipé du Prêt, (ii) changement de contrôle postérieur au remboursement du Prêt ayant une incidence défavorable significative sur la situation financière ou la gouvernance de la Société, ou (iii) non-respect d'une déclaration essentielle ou survenance d'un cas de défaut au titre du contrat de Prêt. Dans ces hypothèses, le montant des redevances dues par la Société sera égal à un pourcentage du montant tiré du Prêt diminué de toute redevance déjà payée, sans que ce montant ne puisse dépasser 30 millions d'euros (les « **Redevances Anticipées** »).

20.5 Prêt Garanti par l'Etat entre BPI France et la Société et BNP Paribas et la Société

En octobre 2020, la Société a conclu avec BPI France et BNP Paribas deux contrats de Prêt Garanti par l'Etat (« PGE ») pour un montant total de 4,3 millions d'euros et une maturité de 5 ans. Ils ont été accordés aux taux respectifs de 0,25% et 1,75%; ils étaient initialement remboursables en octobre 2021. Au 31 décembre 2020, ces PGE étaient comptabilisés en dettes financières courantes conformément à leurs termes contractuels. Ces conditions étaient toutefois susceptibles d'évoluer et ils ont été prorogés

à l'été 2021, décalant le début de leur remboursement en octobre 2021 avec une dernière échéance fin 2026 et portant leur taux à 0,75% pour celui conclu avec BNP Paribas et 2,25% pour celui conclu avec BPI France.

Tout remboursement anticipé du PGE avec BPI France, volontaire ou non, et notamment dans les cas d'exigibilité prévus au présent contrat, fera l'objet d'une indemnité forfaitaire dont le montant sera égal à 5 % du capital remboursé par anticipation, si le remboursement anticipé intervient pendant la période de différé d'amortissement du capital et ramené à 3 % au-delà de cette période. L'acceptation par BPI France du remboursement anticipé sera subordonnée au versement effectif de l'indemnité exigible.

21. DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du Document d'Enregistrement Universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant, être consultés sur le site Internet de la Société (www.advicenne.com) :

- la dernière version à jour des statuts de la Société ; et
- tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société dont une partie est incluse dans le Document d'Enregistrement Universel

22. GLOSSAIRE

Acidose tubulaire rénale distale (ATRd)	L'acidose tubulaire rénale distale est une maladie rare, soit d'origine génétique (mutation génétique), soit acquise (conséquence de maladies auto-immunes comme le lupus systémique érythémateux, syndrome de Sjögren...). On observe une incapacité du rein à excréter les ions acides induisant une modification de composition des urines : pH élevé. L'acidose tubulaire rénale distale se traduit par une fuite de calcium (Ca) et potassium (K) par les urines. La fuite de potassium peut entraîner des conséquences musculaires et cardiaques graves.
ADV7103	Consiste en une combinaison fixe de de 2 sels alcalins : citrate de potassium et bicarbonate de potassium. Ce médicament vise notamment à traiter les patients atteints de maladie du rein comme l'acidose tubulaire rénale distale et la cystinurie.
AMM	L'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
ANSM	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation. En France l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnée à l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Ils sont délivrés par l'ANSM dans les conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares • il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, • leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
BPF	BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou <i>Good Manufacturing Practice</i>) : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
CHMP	Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) est un comité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le CHMP évalue les demandes relatives aux médicaments dans le cadre des procédures centralisées d'autorisation communautaire de mise sur le marché. Conformément au règlement no 726/2004/CE de la Commission Européenne, il rend des avis scientifiques sur toutes les questions relatives aux médicaments à usage humain.
Cystinurie	La cystinurie est une anomalie du transport des acides aminés dans le tubule rénal caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine.
EMA	L' <i>European Medicine Agency</i> (ou Agence Européenne du Médicament) est un organisme de l'Union Européenne basé à Amsterdam qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.

FDA	La <i>Food and Drug Administration</i> est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
IND	L' <i>Investigational New Drug Application</i> est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis
KOL	Un <i>Key Opinion Leader</i> est un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
Maladie Orpheline	Les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace ; les traitements proposés pour ces pathologies se limitent à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rare).
ODD	L' <i>Orphan Drug Designation</i> est une législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
Palatabilité	La palatabilité est la caractéristique de la texture des aliments agréables au palais.
Phase I	Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
Phase II	Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.
Phase II/III	Etude combinant une Phase II et une Phase III, évaluant à la fois l'efficacité et le rapport global bénéfices-risques.
Phase III	Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

23. ANNEXES

23.1 Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021



Bilan Actif

Etat exprimé en euros		31/12/2021			31/12/2020
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net
Capital souscrit non appelé (1)					
ACTIF IMMOBILISE	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	74 404	54 538	19 865	37 841
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles	146 845		146 845	
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	785 729	689 580	96 149	199 242
	Autres immobilisations corporelles	281 270	172 647	108 622	150 331
	Immobilisations en cours	143 136		143 136	34 082
	Avances et acomptes	1 330 000		1 330 000	1 330 000
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)					
Participations évaluées selon mise en équival.					
Autres participations	1		1	1	
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	454 845		454 845	528 288	
TOTAL (II)		3 216 228	916 765	2 299 463	2 279 786
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	437 680	60 353	377 328	236 041
	Marchandises	341 567	1 531	340 036	499 352
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés	860 872	58 791	802 081	818 063
	Autres créances	5 786 923		5 786 923	2 728 129
Capital souscrit appelé, non versé					
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT					
DISPONIBILITES	12 657 695		12 657 695	16 225 647	
Charges constatées d'avance	278 191		278 191	209 654	
TOTAL (III)		20 362 928	120 675	20 242 253	20 716 887
COMPTES DE REGULARISATION	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecart de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)		23 579 156	1 037 440	22 541 716	22 996 673
(1) dont droit au bail					
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an				308 871	528 288
(3) dont créances à plus d'un an					

Bilan Passif

Etat exprimé en euros

		31/12/2021	31/12/2020
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	1 990 030	1 723 829
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	24 663 204	15 840 762
	Ecart de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	(14 027 635)	
	Résultat de l'exercice	(12 897 678)	(14 027 635)
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
	Total des capitaux propres	(250 479)	3 558 556
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
	Total des autres fonds propres		
Provisions	Provisions pour risques	1 935 242	1 365 093
	Provisions pour charges	69 184	118 457
	Total des provisions	2 004 426	1 483 550
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	12 691 358	12 230 960
	Emprunts et dettes financières divers (3)	276 250	276 250
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 819 552	4 530 013
	Dettes fiscales et sociales	809 033	915 267
	DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes	10 576	2 077	
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	20 606 769	17 954 567
	Ecart de conversion passif	181 000	
	TOTAL PASSIF	22 541 716	22 996 673
	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(12 897 678,46)	(14 027 635,32)
	(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	8 055 180	10 178 317
	(2) Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP		
	(3) Dont emprunts participatifs		

Compte de Résultat

		31/12/2021		31/12/2020	
		12 mois	%C.A.	12 mois	%C.A.
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	2 280 841	69,94	1 921 134	69,89
	Production vendue (Biens)	976 253	29,94	824 859	30,01
	Production vendue (Services et Travaux)	3 996	0,12	2 927	0,11
	Montant net du chiffre d'affaires	3 261 090	100,00	2 748 921	100,00
	Production stockée	191 301	5,87	135 921	4,94
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation				
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	126 401	3,88	1 699 136	61,51
Autres produits	25 752	0,79	188 115	6,84	
Total des produits d'exploitation	3 604 545	110,53	4 772 092	173,68	
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	477 517	14,64	804 426	29,26
	Variation de stock	162 123	4,97	(126 860)	-4,61
	Achats de matières et autres approvisionnements	477 925	14,66	326 657	11,88
	Variation de stock			15 173	0,55
	Autres achats et charges externes	10 898 914	334,21	13 549 472	492,90
	Impôts, taxes et versements assimilés	222 511	6,82	158 962	5,78
	Salaires et traitements	2 699 295	82,77	3 090 938	112,44
	Charges sociales du personnel	1 040 866	31,92	1 039 803	37,83
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	915 991	28,09	802 330	29,19
	Autres charges	92 997	2,85	95 595	3,48
	Total des charges d'exploitation	16 988 139	520,93	19 756 496	718,78
RESULTAT D'EXPLOITATION	(13 383 595)	-410,40	(14 984 404)	-545,10	
PRODUITS FINANCIERS	Bénéfice attribué ou perte transférée				
	Perte supportée ou bénéfice transféré				
	De participations (3)	59 055	1,81		
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)				
	Autres intérêts et produits assimilés (3)			12 182	0,44
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges			20 579	0,75
	Différences positives de change	3 653	0,11	48 117	1,75
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			35 062	1,28	
Total des produits financiers	62 708	1,92	115 940	4,22	
CHARGES FINANCIÈRES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions			8 312	0,30
	Intérêts et charges assimilées (4)	647 659	19,86	324 453	11,80
	Différences négatives de change	(10 461)	-0,32	146 917	5,34
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement			37 266	1,36
Total des charges financières	637 198	19,54	516 948	18,81	
RESULTAT FINANCIER	(574 490)	-17,62	(401 008)	-14,59	
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(13 958 084)	-428,02	(15 385 412)	-559,69	
Total des produits exceptionnels	16 962	0,52	111	0,00	
Total des charges exceptionnelles	9 418	0,29	2 704	0,10	
RESULTAT EXCEPTIONNEL	7 544	0,23	(2 594)	-0,09	
PARTICIPATION DES SALAIRES					
IMPOTS SUR LES BÉNÉFICES	(1 052 862)	-32,29	(1 360 370)	-49,49	
TOTAL DES PRODUITS	3 684 214	112,97	4 888 143	177,82	
TOTAL DES CHARGES	16 581 893	508,08	18 915 778	688,12	
RESULTAT DE L'EXERCICE	(12 897 678)	-395,59	(14 027 635)	-510,30	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Désignation de la société : SA ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2021, dont le total est de 22 541 716 euros. et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -12 897 678 euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2021 au 31/12/2021.

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est 262, rue du Faubourg Saint-Honoré – 75008 Paris

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

1- Règles générales

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du règlement ANC 2016-07 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

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

En 2021, ADV7103 a obtenu en Europe et au Royaume-Uni une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») de l'agence européenne du médicament (« EMA ») et de son homologue au Royaume-Uni (MHRA) pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (« ATRd ») chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 1 an. L'ATRd est une maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation d'acides circulants dans le sang. ADV7103 sera mis sur le marché sous le nom commercial Sibnaya™. 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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

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.

Un premier produit, développé par Advicenne, ADV6209 - Ozalin, a obtenu en 2018 une 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.

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.

Faits marquants de l'exercice

Le 7 janvier 2021, Advicenne annonce la nomination de Peter Meeus au poste de Directeur Général.

Le 3 mai 2021, Advicenne reçoit l'approbation de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'ADV7103 (SibnayaTM) et annonce des changements au sein de la direction pour soutenir sa commercialisation avec la nomination de Didier Laurens en tant que nouveau Directeur général.

Le 17 mai 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).

Le 23 juin 2021, Advicenne lève 9,4 M€ dans le cadre d'un placement réservé à une catégorie de personnes dans le but de financer la poursuite du développement clinique de SibnayaTM (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux du groupe.

Le 2 juillet 2021, Advicenne reçoit l'autorisation de commercialiser SibnayaTM (ADV7103) au Royaume-Uni pour le traitement de l'ATRd.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Le 3 décembre 2021, le 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 est annoncé.

Le 7 décembre 2021, Advicenne annonce des avancées significatives dans la commercialisation de son produit phare Sibnaya™ en Europe : TwinPharma et ExCEED Orphan commercialiseront Sibnaya™ respectivement au Benelux et dans les pays d'Europe centrale et orientale, couvrant ainsi 25 % de tous les patients européens atteints de d'ATrd. Advicenne recevra un montant significativement supérieur à 50 % des ventes futures de Sibnaya™, composé d'un prix de transfert et de redevances.

Le 20 décembre 2021, Advicenne annonce l'avis définitif de la Commission de la Transparence de la HAS pour son médicament Sibnaya™ dans l'ATrd : l'éligibilité au remboursement, l'obtention d'un SMR (Service Médical Rendu) de niveau Modéré et l'obtention d'une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) de niveau IV pour Sibnaya™, dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATrd) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 1 an.

Evénements postérieurs à la clôture

Le 4 janvier 2022, Advicenne annonce la signature d'un partenariat avec FrostPharma AB pour la commercialisation de Sibnaya™ dans les pays nordiques.

Le 21 janvier 2022, l'assemblée générale ordinaire d'Advicenne approuve le 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.

En février 2022, le siège social de la société a été transféré au 262 rue du Faubourg Saint Honoré, 75008 Paris.

Le 28 mars 2022, Advicenne annonce le transfert de la cotation des titres de la société d'Euronext Paris et Euronext Bruxelles sur Euronext Growth le 30 mars 2022. La demande d'admission des titres de la société Advicenne sur le marché Euronext Growth Paris a été approuvée par le Comité des Admissions d'Euronext le 24 mars 2022.

Le récent conflit en Ukraine n'a pas d'impact significatif sur l'activité de la société.

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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

prévue. Les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes liés à l'acquisition, ne sont pas rattachés à ce coût d'acquisition. Tous les coûts qui ne font pas partie du prix d'acquisition de l'immobilisation et qui ne peuvent pas être rattachés directement aux coûts rendus nécessaires pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner conformément à l'utilisation prévue, sont comptabilisés en charges.

Frais de recherche et développement (R&D)

La société 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 2021 s'élève à 8.2 M€ versus 8.0 M€ sur l'exercice 2020.

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 2021 et 31 décembre 2020, 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 2021 s'élève à 1055 173 €.

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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

- * Matériel de bureau : 3 à 5 ans
- * Matériel informatique : 3 à 5 ans
- * Mobilier : 3 à 10 ans

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

Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du "premier périmé, premier sorti (FIFO)"

Le coût des marchandises et des approvisionnements comprend le prix d'achat hors taxes, incluant les frais d'approche, et frais accessoires.

Les produits et marchandises périmés sont soit sorti des stocks soit déprécié.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

Créances

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

Provisions

Toute obligation actuelle résultant d'un événement passé de l'entreprise à l'égard d'un tiers, susceptible d'être estimée avec une fiabilité suffisante, et couvrant des risques identifiés, fait l'objet d'une comptabilisation au titre de provision.

Les provisions pour risque et charges sont constituées de la provision d'indemnités des départs à la retraite et de la provision pour les versements ou remises aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale.

Frais d'émission des emprunts

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

Produits et charges exceptionnels

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

Risques de liquidité

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Continuité d'exploitation

Le groupe a procédé à une revue 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 annuelle, avec un horizon de liquidité au début du 2^{ème} trimestre 2023.

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

- l'initialisation du développement commercial de Sibnaya™ sur le marché européen,
- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRd aux US.

Cette appréciation se fonde également sur le tirage de la deuxième tranche de 5 M€ auprès de la Banque Européenne d'Investissement ou la mise en place de financements parmi les possibilités de financement du groupe, telles que la signature de partenariats de développement, ainsi que toute forme de financement à sa disposition. Le démarrage de l'étude clinique aux US sera adapté à l'obtention de ces financements avec pour effet de maintenir son horizon de liquidité.

Risque de crédit

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

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

Risque de change

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

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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

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 l'obtention de l'AMM, ce produit est commercialisé sous la dénomination Sibnaya™ dont les premières ventes ont eu lieu fin juin 2021.

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
Ventes de marchandises Union Européenne	3138	96%	2681	98%
Ventes de marchandises reste du monde	123	4%	67	2%
Chiffre d'affaires marchandises	3261	100%	2748	100%

Autres produits d'exploitation

Les revenus des partenariats ont été générés par le contrat PRIMEX pour 21 K€ en 2021. Des gains de change ont également été constatés à hauteur de 5 K€ en 2021 contre 107 K€ en 2020.

Retraite – avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 69K€ en 2021, contre 118K€ en 2020.

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

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0.75%	0.51%
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 : 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%

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

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 31/12/2021
		Augmentations		Diminutions		
		Révaluations	Acquisitions	Virt.p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES						
Frais d'établissement et de développement						
Autres	65 706		155 542			221 248
TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	65 706		155 542			221 248
CORPORELLES						
Terrains						
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agenc. aménagement						
Instal. technique, matériel outillage industriels	777 058		8 671			785 729
Instal. agencement, aménagement divers	60 740					60 740
Matériel de transport						
Matériel de bureau, mobilier	237 686		16 590		33 746	220 530
Emballages récupérables et divers						
Immobilisations corporelles en cours	34 082		109 054			143 136
Avances et acomptes	1 330 000					1 330 000
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	2 439 566		134 314		33 746	2 540 135
FINANCIERES						
Participations évaluées en équivalence						
Autres participations	1					1
Autres titres immobilisés						
Prêts et autres immobilisations financières	528 288		83 165		156 608	454 845
TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	528 289		83 165		156 608	454 845
TOTAL	3 033 561		373 021		190 354	3 216 228

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 31/12/2021
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Fonds commercial				
	Autres immobilisations incorporelles	27 865	26 673		54 538
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	27 865	26 673		54 538
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal. technique, matériel outillage industriels	577 816	111 764		689 580
	Autres Instal., agencement, aménagement divers	21 726	8 859		30 585
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	126 368	40 022	24 328	142 062
	Emballages récupérables et divers				
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	725 910	160 645	24 328	862 227	
TOTAL		753 775	187 318	24 328	916 765

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Dotations			Reprises			
	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Fonds commercial							
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 Agenet 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 31/12/2021:

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 31/12/20	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons attribués au 31/12/21	12 000	72 000	35 000	80 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/21	1 400	54 500	11 000	40 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/21	7 000	272 500	55 000	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 31/12/20	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons attribués au 31/12/21	15 000	90 000	67 500
Nombres de bons en vigueur au 31/12/21	15 000	90 000	67 500
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/21	7 500	60 000	22 500

Types de titres	BSPCE 2021 - Pool 1	BSPCE 2021 - Pool 2 DL	BSPCE 2021 - Pool 3
Date attribution	03/12/2021	03/12/2021	03/12/2021
Prix d'exercice par action	8.47€	8.47€	8.47€
Durée de validité	03/12/2021	03/12/2021	03/12/2021
Nombres de bons attribués au 31/12/20	0	0	0
Nombres de bons attribués au 31/12/21	75 000	250 000	131 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/21	75 000	250 000	131 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/21	0	0	0

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros	Capitaux propres clôture 31/12/2020	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2021
Capital social	1 723 829			266 201	1 990 030
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	15 840 762			8 822 442	24 663 204
Ecart de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau		(14 027 635)			(14 027 635)
Résultat de l'exercice	(14 027 635)	14 027 635		(12 897 678)	(12 897 678)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	3 558 556			(3 809 035)	(250 479)

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 3 558 556

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 3 558 556

² Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice

Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (3 809 035)

Provisions

Etat exprimé en euros		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
PROVISIONS REGLEMEENTEES	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 REGLEMEENTEES				
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	118 457	69 184	118 457	69 184
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chgs sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres	1 365 093	570 149		1 935 242	
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	1 483 550	639 333	118 457	2 004 426
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations } incorporelles corporelles des titres mis en équivalence titres de participation autres immo. financières				
	Sur stocks et en-cours	14 675	47 209		61 884
	Sur comptes clients	16 660	42 131		58 791
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	31 335	89 340		120 675
TOTAL GENERAL.		1 514 885	728 673	118 457	2 125 101
Dont dotations et reprises } - d'exploitation - financières - exceptionnelles			728 673	118 457	
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice calculée selon les règles prévues à l'article 39-I.5e du C.G.L.					
Le poste "Autres" des provisions pour risques et charges comprend 1908 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		31/12/2021	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	454 845	308 871	145 974
	Clients douteux ou litigieux	58 791	58 791	
	Autres créances clients	802 081	802 081	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	500	500	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	6 080	6 080	
	Impôts sur les bénéfices	1 055 173	1 055 173	
	Taxes sur la valeur ajoutée	343 186	343 186	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	2 507	2 507	
	Groupe et associés (2)	4 350 113	4 350 113	
	Débiteurs divers	29 365	29 365	
	Charges constatées d'avances	278 191	278 191	
TOTAL DES CREANCES	7 380 830	7 234 856	145 974	
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2021	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 lan max. à l'origine (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à plus lan à l'origine (1)	12 691 358	139 769	12 551 589	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	276 250	276 250		
	Fournisseurs et comptes rattachés	6 819 552	6 819 552		
	Personnel et comptes rattachés	461 256	461 256		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	216 481	216 481		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	1 794	1 794		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	129 501	129 501		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes	10 576	10 576		
Dettes représentative de titres empruntés					
Produits constatés d'avance					
TOTAL DES DETTES	20 606 769	8 055 180	12 551 589		
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice					
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice	109 537				
(2) Emprunts dettes associés (personnes physiques)					

Les deux Prêts Garantis par l'Etat accordés en octobre 2020 par BPI France et BNP Paribas, aux taux respectifs de 2,25% et 0,75%, ont été prorogés à fin 2021, reculant d'autant leur remboursement. Ces PGE sont comptabilisés en « Emprunts dettes auprès des établissements de crédit » conformément à leurs termes contractuels.

Filiales et participations

Etat exprimé en euros	31/12/2021	Capitaux propres	Quote-part détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
A. Renseignements détaillés				
1. Filiales (Plus de 50 %)				
Advicenne INC		152 943	100,00	71 780
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	31/12/2021	31/12/2020	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients		54 219	(54 219)	-100,00
Autres créances	37 952	2 507	35 445	835
TOTAL	37 952	56 726	(18 775)	-33,10

Produits à recevoir (détail) au 31/12/2021

Libellé	Montant
Etat (fiscal - social) - produit à recevoir	8 587
Avoir à recevoir	29 365
Totalisation	37 952

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2021	31/12/2020	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	846 031	321 396	524 635	163,24
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	639 118	1 397 896	(758 778)	-54,28
Dettes fiscales et sociales	582 958	700 265	(117 308)	-16,75
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	2 068 107	2 419 557	(351 450)	-14,51

Charges à payer (détail) au 31/12/2021

Libellé	Montant
Intérêts courus prêts	846 031
Fournisseurs - factures non parvenues	639 118
Provision congés payés	89 596
Provision bonus et indemnités	371 661
Charges sociales sur congés payés	37 806
Charges sociales sur bonus	80 411
Autres	3 485
Totalisation	2 068 107

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2021	31/12/2020	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	278 191	209 654	68 537	32,69
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	278 191	209 654	68 537	32,69

Effectif moyen

		31/12/2021	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures		24	
	Professions intermédiaires			
	Employés		1	
	Ouvriers			
	TOTAL		25	

Engagements financiers

Etat exprimé en euros		31/12/2021	Engagements financiers donnés	Engagements financiers reçus
Effets escomptés non échus				
Avals, cautions et garanties				
Engagements de crédit-bail				
Engagements en pensions, retraite et assimilés				
Autres engagements				
Total des engagements financiers (1)				
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées				

Accroissements et allègements de la dette future d'impôts

Etat exprimé en euros

31/12/2021

ACCROISSEMENTS	Provisions règlementées	
	Autres	
ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		

ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation provision IDR	69 184
	Autres	
ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		69 184

Au 31/12/2021, le montant des déficits fiscaux reportables est de 76 066 828 €.

23.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Lyon-Riom

KPMG Audit
51 Rue de Saint-Cyr – CS 60409
69338 LYON CEDEX 9
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Versailles et du Centre

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

262 Rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris

**RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES COMPTES ANNUELS**

Exercice clos le 31 décembre 2021

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Lyon-Riom

KPMG Audit
50 Rue de Saint-Cyr – CS 60409
69338 LYON CEDEX 9
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Versailles et du Centre

ADVICENNE S.A.
Société Anonyme

262 Rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS
Exercice clos le 31 décembre 2021

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

I. 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 2021, 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.

II. Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1^{er} janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport.

III. Justification des appréciations

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, nous portons à votre connaissance les appréciations suivantes qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importantes pour l'audit des comptes annuels de l'exercice.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

La note « Continuité d'exploitation » de l'annexe expose la situation de la société au regard du principe de continuité d'exploitation et notamment qu'elle sera en mesure de faire face à ses engagements et prévisions d'engagements au cours des 12 mois suivant la clôture annuelle.

Sur la base de nos travaux et des informations qui nous ont été communiquées à ce jour, et dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre société, nous avons examiné la situation de votre société au regard de la continuité d'exploitation et apprécié l'information donnée en annexe à ce titre.

IV. 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 l'article L.225-37-4 du code de commerce.

V. 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.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

VI. 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.

Fait à Lyon, le 29 avril 2022

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

Implid Audit

Stéphane DEVIN
Associé

Alain DESCOINS
Associé

