



Société anonyme au capital de 2.464.734,20 euros

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

RCS Paris 497 587 089

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2024

(incluant le rapport annuel 2024 et le rapport de gestion de la Société 2024)



Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 29 avril 2025 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.....	9
TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT ANNUEL	9
TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION	9
➤ Note	12
1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	14
1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel.....	14
1.2 Déclaration des personnes responsables	14
1.3 Déclarations ou rapport d'experts.....	14
1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers	14
1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	14
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	15
2.1 Identité des contrôleurs légaux	15
2.2 Changement éventuel.....	16
3. FACTEURS DE RISQUES.....	17
Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché	18
3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire sur lequel intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie.....	19
3.1.1 La Société ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.	19
3.1.2 Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et qu'une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») soit conditionnée.	20
3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....	22
3.2 Risques liés à l'activité de la Société.....	23
3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits	23
3.2.2 Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché	24
3.2.3 Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société.....	24
3.2.4 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	24
3.2.5 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être violée par des tiers	25
3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société.....	28
3.3.1 La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques et de ses produits commercialisés	28
3.3.2 La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et à la production de ses produits.....	29
3.3.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.	29
3.3.4 La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	30

3.3.5	La Société -ne peut garantir que les contrats de partenariats signés permettront de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe	30
3.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques .	31
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir ou dont certains contrats de distribution pourraient ne pas être renouvelés	32
3.4	Risques financiers.....	32
3.4.1	Risque de liquidité	32
3.4.2	Risques liés aux pertes historiques et futures	33
3.4.3	Risque de dilution	34
3.4.4	Risques liés au crédit d'impôt recherche.....	34
3.5	Assurances et couverture de risques	35
3.6	Procédure de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.....	35
3.7	Faits marquants et litiges	36
4.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	37
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société.....	37
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société	37
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	37
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités	37
5.	APERCU DES ACTIVITES.....	38
5.1	Principales activités	38
5.1.1	Développement des produits thérapeutiques.....	38
5.1.2	SibnayaI® (ADV7103)	40
5.1.3	Commercialisation des médicaments dont SibnayaI®.....	59
5.2	Principaux marchés.....	61
5.2.1	Les médicaments pédiatriques	61
5.2.2	Les médicaments orphelins.....	65
5.2.3	La néphrologie	66
5.2.4	La neurologie	70
5.2.5	Priorité en matière d'aires thérapeutiques.....	78
5.3	Evénements importants dans le développement des activités de la Société	78
5.4	Stratégie et objectifs	83
5.5	Dépendance de la Société.....	84
5.5.1	Brevets et demandes de brevets.....	84
5.6	Indicateurs du positionnement concurrentiel.....	87
5.7	Investissements	87
5.7.1	Investissements réalisés en 2024 et au cours des deux derniers exercices	87
5.7.2	Investissements en cours et futurs	89
5.7.3	Questions environnementales	89
6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	90
6.1	Description sommaire de la Société	90
6.2	Liste des filiales importantes de la Société.....	90
6.3	Prises de participations - succursales – aliénation croisées	90

7.	Examen de la situation financière et du résultat.....	91
7.1	Situation financière.....	91
7.1.1	Evolution et activités de la Société.....	91
7.1.2	Les indicateurs-clés de performance.....	92
7.1.3	Evolution future probable des activités de la Société.....	93
7.2	Résultats d'exploitation.....	93
7.2.1	Facteurs importants influant sensiblement le résultat d'exploitation de la Société.....	93
7.2.2	Formation du résultat net.....	94
8.	Tresorerie et capitaux.....	98
8.1	Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement.....	98
8.1.1	Financement par le capital.....	98
8.1.2	Financement par avances remboursables et subventions.....	99
8.1.3	Financement par le crédit d'impôt recherche.....	100
8.1.4	Financement par l'emprunt.....	100
8.1.5	Engagement hors bilan au 31 décembre 2024.....	101
8.2	Flux de trésorerie.....	102
8.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	102
8.2.2	Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement.....	102
8.2.3	Flux de trésorerie liés aux opérations de financement.....	103
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société.....	103
8.4	Restriction à l'utilisation des capitaux.....	104
8.5	Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	104
9.	Environnement réglementaire.....	106
9.1	Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques.....	106
9.1.1	Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne.....	107
9.1.2	Cadre réglementaire aux Etats-Unis.....	108
9.2	Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments.....	110
9.2.1	France et Europe.....	111
9.2.2	Contexte aux Etats-Unis.....	113
10.	informations sur les tendances.....	114
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice.....	114
10.2	Evénements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société.....	114
11.	Prévisions ou estimations du bénéfice.....	115
12.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale.....	116
12.1	Dirigeants et administrateurs.....	116
12.1.1	Direction et Conseil d'Administration.....	116
12.1.2	Autres mandats sociaux.....	123
12.1.3	Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration.....	123
12.1.4	Biographies sommaires des membres de la direction et du Conseil d'Administration.....	124
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale.....	127

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES	129
13.1 Rémunérations versées et avantages en nature	129
13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	139
13.3 Opérations sur titres de dirigeants	139
14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 140	
14.1 Composition et fonctionnement du Conseil d'Administration – date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction	140
14.1.1 Composition du Conseil d'Administration	140
14.1.2 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'Administration	142
14.1.3 Président du Conseil d'Administration	143
14.1.4 Fonctionnement de la Direction Générale	144
14.1.5 Censeurs	144
14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société	144
14.3 Informations sur les comités spécialisés	144
14.3.1 Comité d'audit	144
14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations	146
14.4 Gouvernement d'entreprise	149
14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	151
14.6 Rapport du Conseil d'Administration sur le gouvernement d'entreprise	151
15. SALARIES	154
15.1 Ressources humaines	154
15.1.1 Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel	154
15.1.2 Nombre et répartition des effectifs	154
15.1.3 Représentation du personnel	155
15.1.4 Politique en matière de représentation équilibrée hommes -femmes et de diversité au sein de la Société	155
15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux	155
15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	156
16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	157
16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société	157
16.2 Existence de droits de vote différents	157
16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société	157
16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	158
17. Transactions avec des parties liées	159
17.1 Détail des transactions avec les parties liées	159
17.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	159

18. INFORMATIONS FINANCIERES concernant l'actif et le passif, la situation financière et les resultats de l'émetteur	163
18.1 Comptes individuels établis selon les principes comptables français pour les exercices clos le 31 décembre 2024, le 31 décembre 2023 et le 31 décembre 2022	163
18.1.1 Compte de résultat	163
18.1.2 Etat de la situation financière : actif	164
18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	164
18.1.4 Etat des flux de trésorerie.....	165
1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	166
2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE.....	167
2.1 Faits marquants de l'exercice 2024	167
2.2 Evénements postérieurs à la clôture	168
3. REGLES ET METHODES COMPTABLES.....	168
3.1. Immobilisations corporelles et incorporelles	168
3.2. Frais de recherche et développement (R&D)	168
3.3. Amortissements	169
3.4. Stocks.....	169
3.5. Créances.....	169
3.6. Provisions	169
3.7. Frais d'émission des emprunts	170
3.8. Produits et charges exceptionnels	170
3.9. Continuité d'exploitation.....	170
3.10. Risque de crédit	170
3.11. Risque de change	170
3.12. Ventilation du chiffre d'affaires	171
3.13. Autres produits d'exploitation.....	171
3.14. Retraite – avantages dus au personnel	171
3.15. Immobilisations	172
3.16. Amortissements	173
3.17. Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31 décembre 2024	174
3.18. Variations des capitaux propres.....	175
3.19. Provisions	176
3.20. Créances et dettes	177
3.21. Produits à recevoir	178
3.22. Charges à payer	178
3.23. Charges constatées d'avance	178
3.24. Effectif moyen	179
3.25. Engagements financiers	180
3.26. Accroissements et allègements de la dette future d'impôts.....	181
18.2 Audit des informations financières annuelles historiques	182
18.2.1 Audit indépendant : rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2024.....	182

18.2.2	Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux	187
18.2.3	Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers	187
18.3	Informations financières pro-forma.....	187
18.4	Politique en matière de dividendes	187
18.4.1	Description de la politique en matière de dividendes	187
18.4.2	Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2022, 2023 et 2024	187
18.5	Procédures judiciaires et d'arbitrage.....	187
18.6	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	187
18.7	Autres informations (tableau des résultats financiers, délais de paiements, montant des prêts inter-entreprises, charges non fiscalement déductibles)	188
18.7.1	Tableau des résultats financiers de la Société au cours de chacun des cinq derniers exercices.....	188
18.7.2	Délais de paiement clients et fournisseurs	188
18.7.3	Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3 bis du code monétaire et financier	189
18.7.4	Charges fiscalement non déductibles et charges réintégrées suite à un redressement fiscal.....	189
19.	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.....	190
19.1	Capital social	190
19.1.1	Montant du capital social	190
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital	190
19.1.3	Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière	190
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription.....	193
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	201
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre de la Société auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	220
19.1.7	Historique du capital social	220
19.1.8	Existence de nantissements	223
19.2	Acte constitutif et statuts	223
19.2.1	Objet social (article 3 des statuts)	223
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions	224
19.2.3	Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.	226
20.	CONTRATS IMPORTANTS.....	227
20.0	Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209	229
20.1	Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait	230
20.1.1	Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG	230
20.1.2	Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016	232
20.2	Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Lündbeck, approvisionnement des matières premières et des prestations de service	233

20.2.1	Contrat Conditions générales de vente de la société Lündbeck et contrats de services	233
20.2.2	Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Lündbeck	234
20.2.3	Contrat d'approvisionnement entre la Société, Lündbeck et Jungbunzlauer Ladenburg	234
20.3	Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société.....	235
20.3.1	Caractéristiques financières du Prêt	235
20.3.2	Engagements pris au titre du Prêt	235
20.3.3	Remboursement anticipé du Prêt.....	236
20.3.4	Rémunération complémentaire	236
20.4	Prêt Garanti par l'Etat entre BPI France et la Société et BNP Paribas et la Société.....	236
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES	238
22.	GLOSSAIRE	239
23.	ANNEXES	241
23.1	Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2024	241

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 2024	Annexe – Comptes sociaux
2. RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2024	Annexe – Comptes sociaux
3. RAPPORT DE GESTION	
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, du résultat et de la situation financière de la Société, 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
4. 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
<i>1.</i>	<i>Situation et activité de la Société</i>		
<i>1.1</i>	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, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires	Articles <u>L. 232-1, II, 1°</u> , <u>L. 233-6</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	3 – 5 – 7 – 8 – 10 – 11
<i>1.2</i>	Indicateurs clefs de performance de nature financière	Article <u>L. 232-1, II, 4°</u> du code de commerce	7 – 8 – 10 – 11
<i>1.3</i>	Indicateurs clefs de performance de nature non financière ayant trait à l'activité spécifique de la Société, notamment les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Article <u>L. 232-1, II, 4°</u> du code de commerce	15.1
<i>1.4</i>	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, 14°</u> et <u>L. 233-26</u> du code de commerce	10.2 – 5.3
<i>1.5</i>	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
<i>1.6</i>	Succursales existantes	Article <u>L. 232-1, II, 3°</u> du code de commerce	N/A
<i>1.7</i>	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 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, 2°</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	18.7.1
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	18.7.2
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	18.7.3

2. *Contrôle interne et gestion des risques*

2.1 Description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée	Article <u>L. 232-1, II, 5°</u> du code de commerce	3
2.2 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. 232-1, II, 6°</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 rémunérations¹		
3.1 Attribution et conservation des options par les mandataires sociaux	Article <u>L. 225-185</u> du code de commerce	14.6
3.2 Attribution et conservation d'actions gratuites aux dirigeants mandataires sociaux	Articles <u>L. 225-197-1</u> 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 <u>L. 225-37-4, 1°</u> du code de commerce	12.1 – 14.6

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.

3.4 Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale	Article <u>L. 225-37-4, 2°</u> 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 <u>L. 225-37-4, 3°</u> du code de commerce	14.6
3.6 Modalités d'exercice de la direction générale	Article <u>L. 225-37-4, 4°</u> du code de commerce	14.6
Contrôle interne et gestion des risques		
3.7 Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place, par la Société, relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Article <u>L. 22-10-10, 7°</u> du code de commerce	3.6

4. Actionnariat et capital

4.1 Structure, évolution du capital de la Société et franchissement des seuils	Article <u>L. 233-13</u> du code de commerce	16 – 19
4.2 Acquisition et cession par la Société de ses propres actions	Articles <u>L. 225-211</u> et <u>R. 225-160</u> 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 <u>L. 225-102, alinéa 1er</u> 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 <u>R. 228-90</u> et <u>R. 228-91</u> 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 <u>L. 621-18-2</u> 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 <u>243 bis</u> du code général des impôts	18.4.2

5. **Déclaration de performance extra-financière (DPEF) ou Rapport de Durabilité** [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]

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	18.7.4
6.2 Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles	Article <u>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 2023** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 5 avril 2024 sous le numéro D.24-0257 ;
- le terme « **Document d'Enregistrement Universel 2022** » désigne le document d'enregistrement universel déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 28 avril 2023 sous le numéro D.23-0374 ;
- 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 ;

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 annuels établis selon les normes comptables françaises et les états financiers consolidés établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1, 18.3, 23.1 et 23.2 du Document d'Enregistrement Universel 2022 ;
- les comptes annuels établis selon les normes comptables françaises et les états financiers individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1, 18.3, 23.1 et 23.2 du Document d'Enregistrement Universel 2023.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

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

Informations prospectives

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

Facteurs de risques

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

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

1.1 Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel

Monsieur Didier Laurens, Directeur Général.

1.2 Déclaration des personnes responsables

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

Fait à Paris
Le 29 avril 2025

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 Cédric Adens, associé

KPMG SA

Tour EQHO

2 Avenue Gambetta

CS 60055

92066 Paris la Défense 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 Anne-Béatrice Montoya-Truchi, associée

212 rue de Bercy

75012 Paris

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

Les mandats de co-Commissaires aux comptes exercés par les sociétés KPMG SA et implid Audit arrivent à expiration lors de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024 et leur renouvellement ne sera pas proposé. L'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024 sera appelée à se prononcer sur la nomination de NEXBONIS – 7, rue Léo Delibes 75116 Paris – Monsieur Jean-Baptiste BONNEFOUX pour une durée de six exercices.

Date de début du premier mandat : Date de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025 (sous réserve du vote favorable)

Date d'expiration du mandat en cours : Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2030.

La Société n'étant pas tenue légalement d'établir des comptes consolidés, la désignation de deux co-Commissaires aux comptes n'est pas requise.

3. FACTEURS DE RISQUES

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

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

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

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

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

3.2.1	Risques liés au développement clinique des produits	Modéré	Modéré
3.2.2	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché	Faible	Elevé
3.2.3	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société	Faible	Modéré
3.2.4	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	Faible	Elevé
3.2.5	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine, et peut être violée par des tiers.	Faible	Modéré
3.3.	Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société		
3.3.1	La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques et de ses produits commercialisés.	Elevé	Elevé
3.3.2	La Société est dépendante 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	La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.	Modéré	Modéré
3.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	Faible	Modéré
3.3.5	La Société ne peut garantir que les contrats de partenariats signés permettront de commercialiser efficacement les produits qu'il développe.	Modéré	Elevé
3.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques.	Faible	Faible

3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir ou dont certains contrats de distribution pourraient ne pas être renouvelés	Faible	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	Elevé
3.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche	Faible	Modéré

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

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

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Le prix accepté pour le remboursement des produits de la Société fait 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, jusqu'en juillet 2021, après l'obtention d'une AMM, la commercialisation d'un médicament entrainait dans un régime transitoire dit « post ATU ». A ce titre, jusqu'à ce qu'une convention soit signée avec le comité ad hoc, la Société était autorisée à commercialiser ce médicament à un prix qu'elle fixait librement, le différentiel avec le prix établi lors de la signature avec le comité ad hoc devant faire l'objet d'un remboursement par la Société. En juillet 2021, le statut post-ATU a été révisé et donné naissance à l'« autorisation d'accès précoce » (AAP). Cette réforme institue des remises assises sur les ventes brutes des produits en AAP et ce jusqu'à la signature d'une convention sur le prix de remboursement des produits. Pour la Société, cette réforme concerne les produits Liko zam® et Sibnaya l® pour lesquels, en lien avec cette réforme, les organismes de recouvrement ont commencé à appeler ces remises, impactant la trésorerie de la Société. Si le prix de remboursement définitivement agréé avec les autorités réglementaires s'avérait inférieur au prix défini dans le cadre de l'AAP, la Société serait alors tenue de rembourser la différence entre le prix de remboursement et le prix de l'AAP sur la durée de l'AAP ainsi que le prix post-ATU pour les ventes réalisées avant juillet 2021, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur les résultats et la trésorerie de la Société. Concernant le versement des remises assises sur les ventes brutes des produits AAP, la Société a obtenu un accord de principe de l'URSSAF pour un règlement échelonné sur 12 à 24 mois. Tout changement dans les modalités attendues de recouvrement pourrait avoir un impact négatif significatif sur la trésorerie de la Société.

En France, Sibnaya l® a obtenu une ASMR de niveau IV et un taux de remboursement de 35%. 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 la Société a déposé, puis retiré, un dossier afin d'obtenir la prise en charge de sa spécialité par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) sans préjudice de la commercialisation du produit. La Société a la possibilité de redéposer un dossier ultérieurement.

La démarche a également été faite auprès du Scottish Medicines Consortium (SMC) en Ecosse et a conduit à la prise en charge économique de Sibnaya[®].

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

La Société ne peut donc garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir, ou 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 de la Société à fixer pour chaque médicament qu'elle développe des prix commercialement viables, lui permettant de générer des profits, dépend également de nombreux autres facteurs, dont le coût de revient du médicament, ses caractéristiques par rapport à celles des produits concurrents, les prix des produits concurrents, l'existence de produits génériques et le type de maladie traitée par le médicament.

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

- 3.1.2 Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits, et 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 la Société doit être autorisée par une autorité de régulation.

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

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société a obtenu une AMM en Europe pour Levidcen[®] (France), transférée à Desitin Arzneimittel GmbH en 2024, Ozalin[®] (puis l'a transféré à Primex Pharmaceuticals AG), et Sibnaya[®] (ADV7103) dans le domaine de la néphrologie. La Société 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[®] en Grande-Bretagne, pour le traitement de l'ATRd. Le dossier d'AMM de Sibnaya[®] est également en cours d'instruction dans plusieurs pays du Moyen-Orient, en particulier le royaume d'Arabie Saoudite.

Enfin, la Société est en discussion avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine afin de revoir le plan de développement d'ADV7103 pour le traitement de l'ATRd dans la perspective d'un dépôt de dossier d'enregistrement. Les discussions s'appuient notamment sur les données cliniques obtenues en Europe. Le statut de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation » ou « ODD ») a également été obtenu par la Société en décembre 2022. En parallèle, la Société est en discussion avec l'autorité américaine pour finaliser le plan de développement de ADV7103 dans la cystinurie, indication pour laquelle ADV7103 dispose également du statut de médicament orphelin depuis mars 2024.

L'obtention d'une AMM pour chacun des produits thérapeutiques développés par la Société 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 ;
- la Société ne peut pas faire valoir auprès de l'autorité compétente sur un territoire les résultats d'essais cliniques conduits dans un autre pays ou sur d'autres candidat-médicaments ;
- la Société est contrainte d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ;
- les concurrents de la Société annoncent les résultats d'essais cliniques ayant pour conséquence la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Par ailleurs, la fabrication de produits pharmaceutiques, que ce soit à des fins d'essais cliniques ou dans la phase de commercialisation, doit respecter les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication ou « *Good Manufacturing Practices* » (« **GMP** »). La mise en œuvre de ces règles complexes, qui nécessite d'engager des ressources financières et humaines importantes, doit être validée par les autorités compétentes et les organismes de certification. La Société ne peut garantir qu'elle-même, ses partenaires et/ou sous-traitants 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 du site de fabrication ou de l'exploitant commercialisateur, 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, lié au site de fabrication, sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. De plus, un refus d'AMM sur l'un des territoires clefs pour la Société pourrait exercer une influence négative sur l'autorité compétente dans un autre territoire clef. Enfin, une AMM ou un certificat GMP pourrait être suspendu, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication ou d'une réévaluation de la balance bénéfice / risque du produit.

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

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

Enfin, une AMM européenne doit être renouvelée tous les 5 ans. Les travaux de renouvellement consistent en la révision du dossier et des ajouts éventuels pour prendre en considération l'évolution du profil de tolérance du produit, son mode de fabrication et tout autre élément généré lors de l'exploitation de l'AMM.

Par conséquent, la Société continuera à consacrer des ressources à des enjeux de conformité à la réglementation. La non-obtention d'une AMM pour des produits en cours de développement, la modification d'une AMM existante, ou son non-renouvellement, pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

La Société évolue dans un secteur d'activité particulièrement réglementé. L'industrie pharmaceutique est confrontée à l'évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue des autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'« ANSM ») en France, l'EMA au sein de l'Union européenne, le MHRA en Grande-Bretagne 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 AMM des produits ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de la Société pourraient s'en trouver réduites.

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

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

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

3.2 Risques liés à l'activité de la Société

3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

La Société s'est engagée dans des essais cliniques, avec pour objectif principal de développer et de commercialiser des traitements médicamenteux destinés à traiter des pathologies rénales.

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

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

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

Enfin, l'apparition d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard dans le développement des candidats-médicaments de la Société, voire son interruption. De plus, si, après l'obtention d'une AMM par la Société 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 voire de les céder ou de concéder une licence à des partenaires en vue de leur commercialisation.

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

Malgré l'AMM obtenue pour certains de ses produits, la Société 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 de la Société;
- les patients eux-mêmes pourraient ne pas reconnaître ces bénéfices thérapeutiques ou préférer d'éventuels produits concurrents la Société pourrait ne pas être en mesure de mettre en œuvre une stratégie de publication scientifique efficace ;
- les concurrents de la Société pourraient développer un ou plusieurs produits pour la même indication ; et
- le coût du traitement et le niveau de remboursement des produits développés par la Société pourrait également limiter leur acceptation par le marché ou leur maintien sur le marché.

Même si la Société 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 de la Société à générer des profits.

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

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

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 la Société, rend possible l'arrivée de nouveaux concurrents sur ce marché. Ainsi, certaines structures disposant de moyens beaucoup plus importants que ceux de la Société pourraient décider de développer des produits concurrents en y consacrant des ressources et une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importante que celle de la Société.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.5 La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être violée par des tiers

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

Le projet économique de la Société repose notamment sur un portefeuille de brevets protégeant la formulation et les applications d'ADV7103. A la date du Document d'Enregistrement Universel, 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 la Société.

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

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

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'elle rencontre des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle futurs ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit ni la validité ni l'opposabilité, des tiers pouvant mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux, son savoir-faire ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès la validité de ses brevets devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets, et permettre un contournement par des concurrents. En conséquence, les droits de la Société sur des brevets délivrés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence ;
- il existe des droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les risques liés à la contrefaçon ou la concurrence. La question de la brevetabilité des médicaments et dispositifs médicaux est très complexe et pose des problèmes juridiques, scientifiques et factuels. Il existe des tendances générales afin d'uniformiser l'approche de la brevetabilité des inventions dans le domaine pharmaceutique par les trois grands offices de brevets mondiaux aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Néanmoins, il subsiste des incertitudes notamment quant à l'interprétation de la portée des revendications des brevets, cette question relevant encore souvent du droit national. Des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la

propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays pourraient modifier la situation juridique et le positionnement de la Société à ses concurrents. En outre, certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de manière aussi efficace qu'en Europe ou aux Etats-Unis.

- des tiers revendiquent des droits sur des brevets, du savoir-faire ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, données ou renseignements aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits.

Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par la Société avec ces entités, celles-ci pourraient revendiquer 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 à la Société selon des modalités jugées acceptables par celle-ci.

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

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

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

Dans les pays où les dispositions existent, la Société demande à bénéficier d'extension de protection brevetaire. C'est déjà le cas dans plusieurs pays d'Europe (France, Italie, Espagne, Royaume-Uni). Le Société explore la possibilité d'en bénéficier aux Etats-Unis.

3.3 Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société

3.3.1 La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques et de ses produits commercialisés

La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expertise requises pour la fabrication et le transport de ses produits en vue de tests cliniques ou de leur commercialisation. La Société a donc recours 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 la Société commercialisera ses produits.

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

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

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

Les sous-traitants de la Société sont tenus de respecter des normes strictes relatives à la fabrication des produits pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Fabrication ou *Good Manufacturing Practices* « **GMP** ». 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 de la Société 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 à la Société, que ce soit la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques, la suspension ou le retrait d'autorisations réglementaires (notamment AMM), ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales.

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

La Société estime qu'elle pourrait se retrouver en situation de dépendance vis-à-vis de Lundbeck, sur son site français d'Elaiapharm, pour la production de son médicament principal, Sibnaya® (ADV7103).

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

Ainsi, malgré les capacités de production de Lündbeck, la Société 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 La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et à la production de ses produits.

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

Les matières premières utilisées dans 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. La Société pourrait prévoir dans les années à venir les qualifications nécessaires pour un fournisseur ou des fournisseurs alternatifs.

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

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

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

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

3.3.4 La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.

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

Pour ce faire, la Société 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 de la Société en charge de poursuivre le développement et la commercialisation de ses produits ;
- gérer la sous-traitance de la production des médicaments développés ; et
- développer et sécuriser ses systèmes d'information.

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

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

3.3.5 La Société -ne peut garantir que les contrats de partenariats signés permettront de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe

La Société a choisi de conclure des partenariats et accords de licences avec des acteurs du marché pour commercialiser ses produits. Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront de la capacité de ses partenaires à commercialiser les produits, des conditions de cette commercialisation et du respect des engagements contractuels des distributeurs. La Société ne peut garantir qu'elle pourra continuer à signer des contrats de distribution à des conditions satisfaisantes pour être en mesure de commercialiser ses produits dans l'ensemble des pays présentant un potentiel de ventes. Elle ne peut non plus garantir que ces distributeurs disposeront des compétences nécessaires dans le traitement de maladies orphelines, ou encore qu'ils consacrent les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits.

Afin de limiter ce risque, la Société assure la formation à ses produits et aux pathologies concernées et le support de ses distributeurs ou autres partenaires pour les aider à mener, notamment, des actions commerciales et promotionnelles 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 à commercialiser.

A la date du présent document, la Société a signé plusieurs accords pour la commercialisation de Sibnaya® couvrant l'ensemble de l'Union Européenne et une partie du Moyen-Orient.

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

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

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

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

De même, la réorganisation d'une CRO, son manque de professionnalisme, voire une cessation d'activité, pourraient affecter ses relations avec la Société. Dans la mesure où la Société se verrait obligée de changer de sous-traitants, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la bonne tenue de ses essais cliniques. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. En cas de refus par l'autorité de tutelle compétente d'approuver ledit changement, la Société pourrait être contrainte de chercher une autre CRO ce qui pourrait retarder le développement de ses produits et en accroître les coûts de développement.

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

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

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

Dès lors, le non-respect par une CRO de ses obligations contractuelles ou réglementaires, notamment des Bonnes Pratiques Cliniques, pourrait entraîner un retard dans la réalisation, la suspension voire l'arrêt de ses essais cliniques ce qui pourrait entraîner une hausse du coût de développement. La responsabilité de la Société auprès de ses autorités de tutelles ou de ses partenaires, ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales pourraient être engagées. Les contrats conclus avec des sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur. De ce

fait, la Société ne peut garantir que le montant des dommages éventuels liés aux recherches cliniques ne seront pas supérieurs au plafond d'indemnisation prévus aux contrats conclus avec les CROs.

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

3.3.7 Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir ou dont certains contrats de distribution pourraient ne pas être renouvelés

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

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

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

La Société distribue en France des médicaments, Likoza® et Levidcen®, pour le compte de tiers au travers de contrats de distribution. Ces contrats pourraient ne pas être renouvelés à l'échéance sans contrepartie. Dans cette situation, Advicenne pourrait perdre une partie de son chiffre d'affaires.

3.4 Risques financiers

Nous vous rappelons que la Société présente dorénavant ses comptes selon les normes comptables françaises.

3.4.1 Risque de liquidité

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles de la Société ont été respectivement de -762 K€, -6 041 K€ et -9 316 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2024, 2023 et 2022 respectivement.

Historiquement, la Société a financé son développement principalement en fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir la section 8.1.1 du Document d'Enregistrement Universel) et moyennant l'émission d'obligations convertibles, l'obtention d'aides publiques à l'innovation et le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche. La Société a également signé un contrat de cession d'actifs relatifs à Ozalin® (ADV6209) avec Primex Pharmaceuticals AG pour lequel elle a reçu des paiements d'étapes pour un montant de 7 millions d'euros, un engagement de paiement de 3,5 millions d'euros, dont 1,75 million reçu en 2024, et enregistré en revenu 203 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).

La Société a également mis en place des moyens de financements non dilutifs, mentionnés ci-dessous.

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »), pour laquelle l'obtention des

différentes tranches est conditionnée à l'activité et au financement de la Société. Une première tranche, de 7,5 M€ a été tirée en juin 2020, remboursable en une seule fois au terme de sa maturité de 5 ans ; la deuxième tranche de 5 M€ a été tirée en décembre 2022, remboursable également 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 à la Société 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, la Société a également conclu deux contrats de prêt dans le cadre d'un prêt garanti par l'état (PGE) 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 (voir notamment section 8.1.4 des notes annexes aux comptes IFRS dans le précédent Document d'Enregistrement Universel). Ces contrats ont été prorogés d'une année à l'été 2021, reculant d'autant le démarrage de leur remboursement étalé sur 5 ans.

La Société a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir et ce jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2025, du fait de l'échéance indiquée en note 6.1.10, en prenant en compte la trésorerie disponible à date et le pilotage strict de celle-ci.

Compte tenu de cette situation, à la date de dépôt du présent document, la situation de trésorerie est insuffisante pour couvrir au moins les besoins opérationnels des 12 prochains mois, représentative d'une incertitude significative sur la continuité d'exploitation.

Afin de remédier à cette situation, la Société recherche des solutions de financements adaptées parmi lesquelles :

- la signature de partenariats industriels aux Etats-Unis pour son actif ADV7103,
- une levée de fonds soutenue par certains actionnaires historiques de la Société,
- la restructuration de sa dette bancaire.

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver des solutions de financement adaptées, elle pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

Les états financiers présentés n'incluent aucun ajustement de la valeur comptable des actifs et passifs qui pourrait être nécessaire si la Société n'était pas en mesure de poursuivre son exploitation.

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 :

- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes ;
- retarder le développement de ses programmes, voire de les annuler totalement.

3.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

La Société est déficitaire depuis qu'elle a commencé ses activités en 2007. Sa rentabilité dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Le déficit cumulé de la Société depuis sa création tel qu'il ressort des comptes établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 s'élève à 102 millions d'euros.

A la date du présent document, les capitaux propres de l'entreprise sont négatifs. L'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022 a validé la continuité de l'activité de la Société, ouvrant une période de deux années à notre Société pour reconstituer ses capitaux propres, jusqu'au 31 décembre 2024, cette durée ayant été allongée de deux années supplémentaires (soit jusqu'au 31 décembre 2026), dans la mesure où le montant de notre capital social représente plus de 1% de notre bilan.

Cette situation traduit le fait que, depuis sa création, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation supérieures aux produits de ses activités ordinaires. Ces dépenses d'exploitation correspondent principalement aux dépenses de développement pharmaceutique, d'essais précliniques et cliniques et de fabrication de ses produits, et aux dépenses de personnel.

3.4.3 Risque de dilution

Depuis sa création, et dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a attribué des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des bons de souscription d'actions (BSA) et des actions gratuites (AGA). 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 951 000 actions nouvelles, générant une dilution égale à 7,7% 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 de la Société pourraient voir leur participation diluée dans l'hypothèse où cette dernière lèverait des capitaux supplémentaires via une augmentation de capital ou une émission d'instruments financiers convertibles, en particulier si cette levée est réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

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

3.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le crédit d'impôt recherche (« CIR »), qui 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.

La Société a bénéficié du CIR au titre des années 2024, 2023 et 2022 de 295 K€, 323 K€ et 602 K€ respectivement.

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

3.5 Assurances et couverture de risques

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

- une assurance responsabilité civile d'exploitation et produits qui couvre tous dommages corporels, matériels et immatériels, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 2 millions d'euros ;
- différentes assurances multirisques couvrant les locaux de la Société à Paris ;
- une assurance multirisques couvrant les stocks de médicaments et candidats-médicaments de la Société ainsi que les produits nécessaires à ses essais cliniques, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 2 197 milliers d'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 3 millions d'euros ;
- 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; et
- des assurances bris de machine couvrant l'outil de production de la Société pour 165 milliers d'euros.

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

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

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'est élevé à 32 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

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

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

- dans le domaine administratif et financier, la Société a recours à un cabinet d'expertise comptable, qui dispose d'une expérience reconnue dans le secteur des sociétés de croissance, notamment dans le domaine des biotechnologies. Ce cabinet assure principalement les tâches suivantes : production des états financiers ou comptes et présentation sous forme de plaquette annuelle, établissement des paies mensuelles et établissement des déclarations fiscales et sociales.

En interne, une responsable administrative et comptable prépare les productions du cabinet comptable. La direction financière contrôle et supervise la production.

Des états de *reporting* mensuels sont produits pour la direction générale, qui les présente mensuellement au conseil d'administration.

La Société établit également un suivi mensuel de sa trésorerie et un suivi régulier de ses moyens de financement.

L'établissement des comptes conformément aux normes comptables françaises a été réalisé par le cabinet comptable, qui dispose d'experts spécialisés dans ce domaine ; il est rappelé que la Société présente dorénavant ses comptes selon les normes comptables françaises ;

- enfin, la Société dispose d'un département Qualité, en charge notamment des opérations d'assurance qualité relatives aux processus internes et aux opérations liées à l'exploitation de produits pharmaceutiques. Le département qualité gère une matrice des risques et évalue régulièrement les risques opérationnels au travers de cette matrice.

Depuis 2017, la Société a mis en place un dispositif régulier de revue des risques partagés 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 la Société 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 faciles à administrer, nos produits sont développés sous forme de granulés 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 de la Société, a obtenu en Europe et en Grande-Bretagne une Autorisation de Mise sur le Marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue en Grande-Bretagne (MHRA). A la connaissance de la Société, ADV7103 (Sibnaya®) est le premier médicament à recevoir une AMM 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. ADV7103 est commercialisé en Europe et en Grande-Bretagne sous le nom Sibnaya®. Aux Etats-Unis, ADV7103 est actuellement en développement dans l'indication ATRd et le produit a obtenu le statut de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation » ou « ODD ») dans l'indication en décembre 2022. La Food and Drug Administration (FDA) a accepté la préparation du dossier de demande d'AMM d'ADV7103 dans le traitement de l'ATRd aux Etats-Unis, à partir des données cliniques européennes. La Société prépare le dépôt du dossier et anticipe ce dernier au cours du T3 2025. Enfin, la Société échange avec la FDA sur le développement d'ADV7103 dans la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. ADV7103 a obtenu la désignation orpheline dans l'indication en mars 2024 aux Etats-Unis et en décembre 2019 et en Europe, dans le traitement de cette pathologie.

Un médicament ayant reçu une AMM en Europe et en développement en Amérique du Nord

Sibnaya® (ADV7103) est indiqué dans le traitement de l'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. Après avoir soumis en 2019 puis en 2020 à l'EMA une demande d'AMM pour ADV7103 dans l'indication de traitement de l'ATRd, (par la procédure dite « centralisée »), la Société a reçu une opinion positive du Comité du Médicament CHMP de l'EMA en décembre 2020. Cette opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnaya®) a ensuite été validée par la Commission Européenne et la délivrance d'une AMM européenne en avril 2021 et en Grande-Bretagne en juin 2021. Avant sa mise sur le marché, ADV7103 (Sibnaya®) était disponible pour certains patients via des programmes d'accès précoce en France ainsi qu'en Suède, au Danemark, en Espagne et au Royaume-Uni.

En 2021, la Société a renoncé au statut de médicament orphelin pourtant validé en juin 2017 par la Commission Européenne dans l'ATRd. Cette décision a permis à Advicenne d'obtenir l'AMM sans avoir à faire de nouveaux essais cliniques. En revanche, la Société ne peut bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention de son AMM. Néanmoins, Sibnaya® reste protégé par ses brevets jusqu'en 2031, et jusqu'en 2036 en Espagne, Italie, Royaume-Uni et France grâce aux certificats complémentaires de protection. Advicenne a initié aux Etats-Unis et au Canada un programme clinique (ARENA-2) incluant un essai clinique pivot de Phase II/III (étude B23CS) et une étude d'extension (étude B24CS) avec ADV7103 dans l'ATRd, à la suite de l'obtention de l'autorisation de la FDA pour l'ouverture de l'IND (Investigational New Drug) en septembre 2018 et

de l'Agence de Santé du Canada en octobre 2018. La population ciblée (enfant à partir de 1 an et adulte) dans cette indication est d'environ 20.000 patients en Europe et 20.000 aux Etats-Unis. Ce programme a été terminé par anticipation suite à la décision de la FDA d'évaluer le dossier d'AMM sur la base des données cliniques européennes.

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 et aux Etats-Unis en mars 2024. 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 B12CS-B13CS). 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 protocole 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 40.000 patients en Europe et 30.000 à 40.000 aux Etats-Unis.

Advicenne n'exclut pas de nouer des partenariats pour continuer le développement clinique d'ADV7103 dans d'autres indications et pour compléter son portefeuille de produits.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 en Grande-Bretagne, 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 charges acides dans les urines. L'excès d'acides dans le sang entraîne ainsi un déséquilibre du pH sanguin à l'origine de complications biologiques et cliniques.

Sur le plan clinico-biologique, le critère principal du diagnostic de l'ATRd est une acidose métabolique sanguine hyperchlorémique, 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 érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren).

L'ATRD héréditaire (également appelé Type 1) est due à des mutations dans les gènes codant pour des 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.

De nouvelles mutations ont été identifiées récemment sur les gènes *FOX11*, *WDR72* dans les ATRD de type 1 b et 1c.

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% d'ATRD chez les patients atteints du syndrome de Sjögren). D'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique et les maladies chroniques du foie 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'ATRD, 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). ATRD se traduit par une fuite de calcium (Ca^{2+}) et de potassium (K^+) par les urines. La concentration de potassium dans le sang est abaissée, on parle d'hypokaliémie (< 3.5 mmol/L). Les conséquences biochimiques et cliniques de l'ATRD sont une acidose plasmatique hyperchlorémique, une hypokaliémie, une hypercalciurie et une hypocitraturie avec néphrocalcinose, un retard de croissance staturale, une néphrolithiase, une insuffisance rénale chronique, des déformations et douleurs osseuses. La fuite de potassium peut entraîner des conséquences musculaires et cardiaques graves. Une surdité peut être présente.

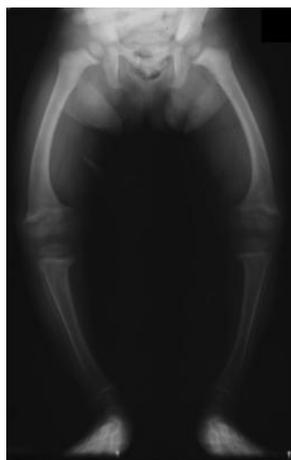
Ces conséquences sont particulièrement préjudiciables chez l'enfant et le nourrisson. En effet, chez cette population de patients, afin de rétablir une valeur normale de pH sanguin, l'organisme puise dans certains organes des agents alcalinisants endogènes comme du bicarbonate et du phosphate. Ces agents, 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'ATRd (73%) présentent un retard de croissance staturale (cf. Tableau 4 ci-dessous). De même la plupart des adultes ayant souffert d'ATRd durant l'enfance présentent une taille plus faible que celle attendue (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'ATRd a pour but de normaliser la bicarbonatémie (concentration sanguine de bicarbonates comprise entre 22 et 28 mmol/L), la kaliémie, la calciurie et la citraturie. 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 très acide et ils sont libérés en grande quantité de façon immédiate.

Marché et concurrence

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

Les taux de prévalence sont des hypothèses retenues par la Société sur la base des échanges menés 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) (cf. tableau 6 ci-dessous).

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 érythémateux systémique *	1.2 à 7.9
Cirrhose biliaire primitive*	2.7 à 4.9
Hépatites auto-immunes*	0.9 à 2.0
Total formes acquises	5.0 à 20.1
Total (génétique plus acquise)	5.09 à 21.4

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

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

Dans le cadre de sa stratégie commerciale, afin de définir avec précision le potentiel de marché visé par ses premiers produits, la Société conduit l'analyse des populations de patients adressées (sous-groupes), de la prévalence de la pathologie dans son ensemble avec analyse 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 règlementaires 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 en Grande-Bretagne et à un stade de développement 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 la Société a permis de mettre en évidence une très grande hétérogénéité des sels alcalins utilisés en pratique courante tel que présenté dans le tableau 7 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 pelliculés constituent une forme pharmaceutique particulièrement adaptée à l'enfant, facile à avaler et présentant un masquage de goût.

La présentation en sachet est facile à l'emploi.

a) ADV7103-CK / ADV7103-BK granules



b) ADV7103 sachets



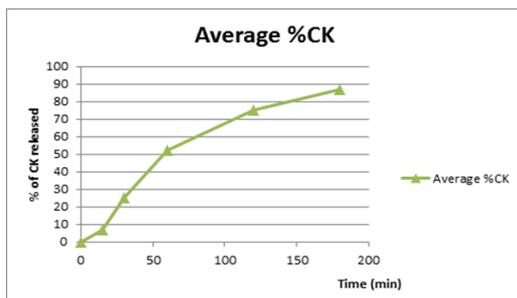
Source : Advicenne

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 :

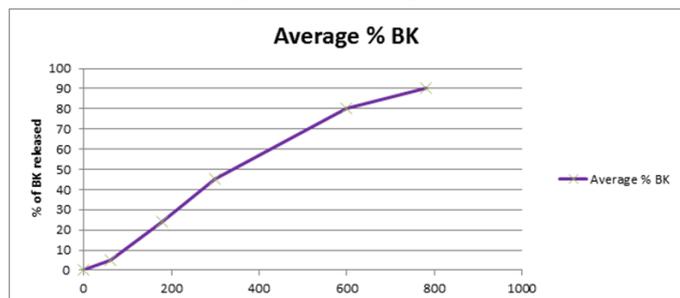
- une faible libération du citrate de potassium dans les 15 premières minutes après administration, cette dissolution augmentant progressivement dans les 3 heures qui suivent, et une libération ciblée au niveau du duodénum ; et
- une libération lente du bicarbonate de potassium dans la 1ère heure après 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 Lündbeck. La production pour la couverture des besoins commerciaux en Europe a été validée et est réalisée par la société Lündbeck. Les produits et procédés mis en œuvre sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication. De plus, la Société travaille avec son fabricant à assurer la conformité de la production et à l'obtention des autorisations afin de produire des médicaments pouvant être commercialisés aux Etats-Unis.

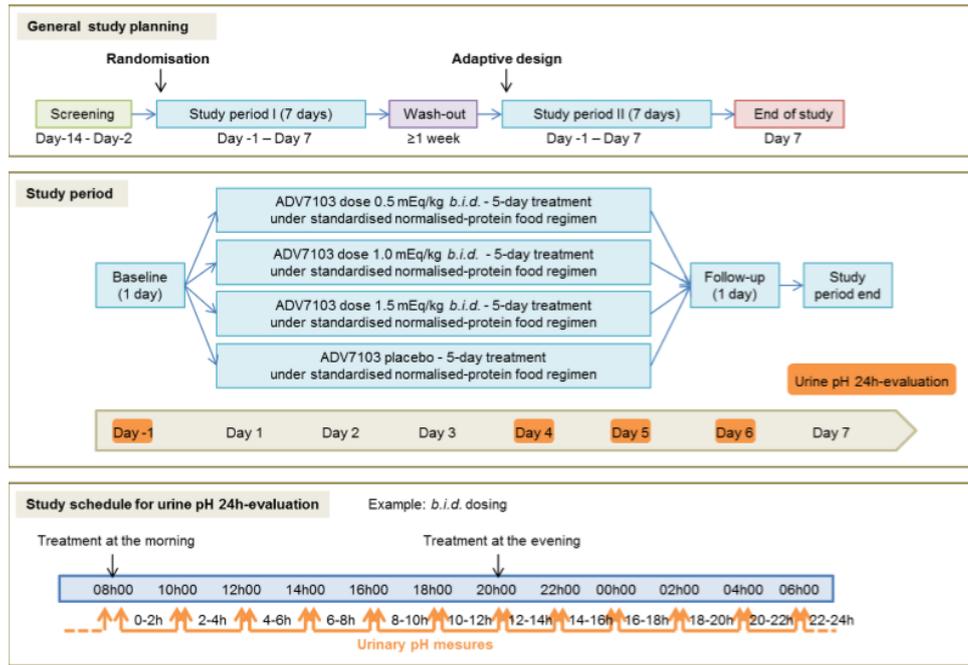
Sibnaya[®] (ADV7103) : développement clinique

- **Phase I (étude B03CS)**

Advicenne a mené un essai clinique de phase I en double aveugle, contre placebo sur 16 patients adultes sains, ayant démontré la sécurité d'emploi d'ADV7103. Trois doses d'ADV7103 et trois posologies 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 sujet 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 7,0 et 7,5 tout au long de la journée grâce à 2 administrations quotidiennes, ce qui confirme les propriétés de libération prolongée d'ADV7103.

Cette étude a démontré le bon profil de sécurité d'emploi 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'ATRD.

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 pivot B21CS + étude d'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'ATRD, 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 ou norme de soins « Nds »), 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

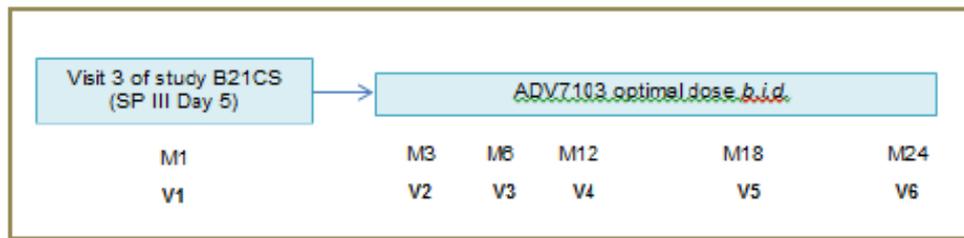
GENERAL STUDY STATUS		Adults	Adolescents (12-17 y.o.)	Children (4-11 y.o.)	Young children (0,5-3 y.o.)
Number of subjects to be enrolled :	24	4	8	8	4
Minimum number of subjects to be enrolled :	24	4	6	8	3
Number of subjects included :	36	7	10	15	4
Number of subjects dropped out after inclusion :	4	0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

	Adultes (≥18 ans.)	Adolescents (12-17 ans inclus)	Enfants (4-11 ans inclus)	Bébés (0,5-3 ans)	Total
Nombre de patients à enrôler	4	8	8	4	24
Nombre de patients inclus	7	10	15	5	37
Nombre de patients sortis d'étude	0	2	1	2	5
Nombre de patients ayant complété l'étude	7	8	14	3	32

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 demande des autorités compétentes, l'étude a été prolongée jusqu'à la mise à disposition du produit sur le marché (France), ou en usage compassionnel (Slovaquie et Serbie).

Protocole de l'étude B22CS :

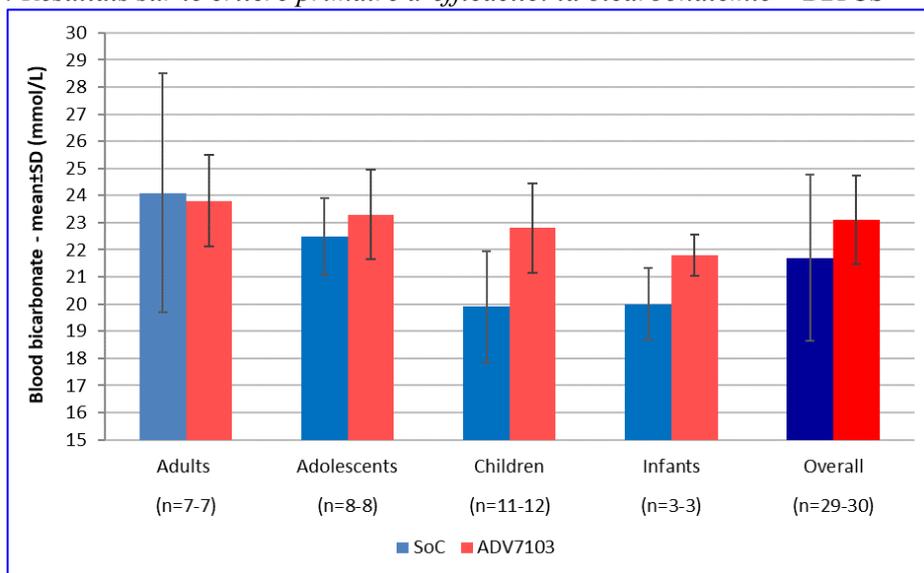


Source : Advicenne

Résultats de l'étude B21CS

L'analyse des résultats obtenus par tranches d'âge montre un contrôle plus robuste de la concentration plasmatique de bicarbonate avec ADV7103 (tableau 10). En effet, chez les adultes, la bicarbonatémie a été contrôlée de façon équivalente et adéquate par le standard de traitement et ADV7103 mais avec moins de variabilité pour ADV7103. Chez les enfants (nourrissons, enfants et adolescents), lors du traitement par le standard de traitement la concentration plasmatique de bicarbonate était plus basse que lors du traitement avec ADV7103.

Tableau 10 : 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. Dans la population *Per Protocol*, la bicarbonatémie moyenne \pm ET est de $21,7 \pm 3,06$ mmol/L pour le standard de traitement et de $23,1 \pm 1,62$ mmol/L pour ADV7103. La non-infériorité d'ADV7103 versus la NdS a été démontrée (p-value < 0.0001). En ligne avec les recommandations de l'EMA et de la FDA, la supériorité a été testée une fois la non-infériorité démontrée. La supériorité a été montrée dans la population en intention de traiter (p-value = 0.0008) et dans la population *Per Protocol* (p-value = 0.0037).

La proportion de patients présentant une concentration plasmatique de bicarbonate dans les valeurs normales était significativement plus élevée lors du traitement avec ADV7103 que lors du traitement avec la NdS (p-value < 0.001).

Les difficultés d'observance des traitements divers destinés aux enfants dans l'ATrd sont dues notamment au nombre de prises par jour incluant la nuit, à leur mauvais goût, ainsi qu'à leurs événements indésirables (EI), principalement gastro-intestinaux. Tous ces éléments ont un impact négatif sur l'efficacité thérapeutique de la NdS et sur la qualité de vie des enfants.

Dans l'étude pivot B21CS, on a constaté un nombre de prises variant de 3 à 6 administrations/jour, incluant pour certains patients 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).

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

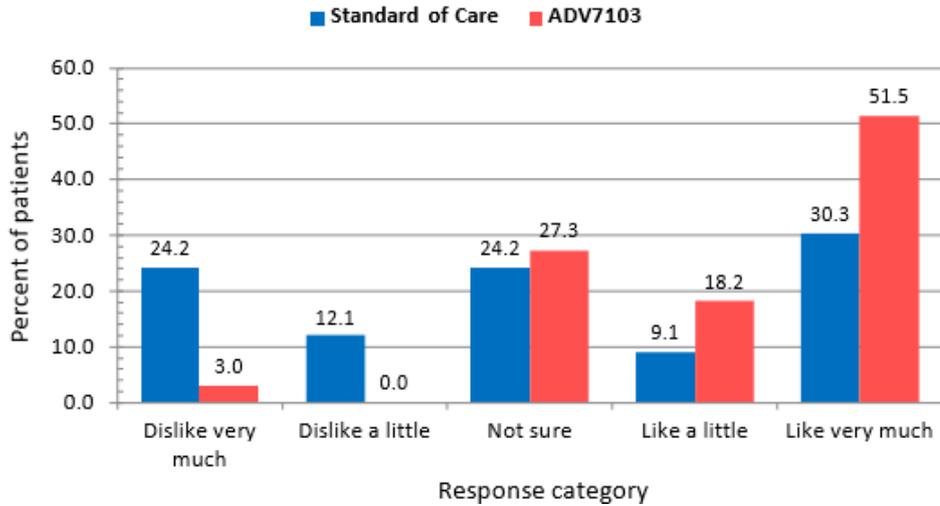
	SoC (N=37)	ADV7103 (N=32)
Number (%) of patients where treatment was recorded 'night time' at least once^a		
Overall	12/37 (32.4)	0/32
Adults	2/7 (28.6)	0
Adolescents	2/10 (20.0)	0
Children	6/15 (40.0)	0
Infants	2/5 (40.0)	0

^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 produit contre 30,3% des patients sous standard de traitement (figure 12). 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 (figure 12). 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

Figure 12-1 Palatabilité

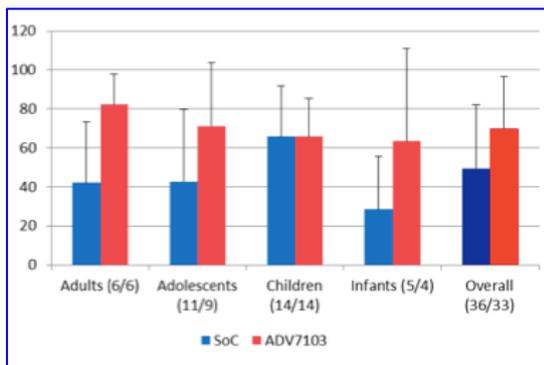
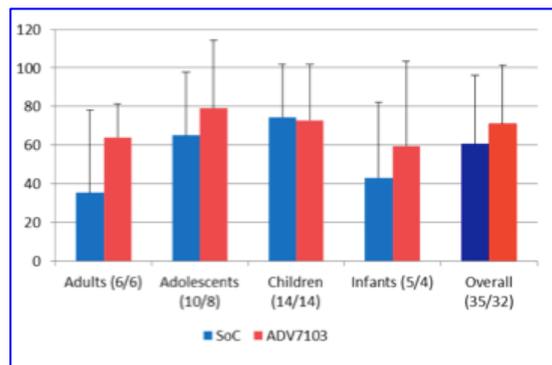


Figure 12.2 Facilité d'administration



Source : Advicenne

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 évènement indésirable grave (EIG) n'a été constaté dans les 2 bras de traitement. Il convient de noter une plus faible proportion de patients présentant des troubles gastro-intestinaux avec ADV7103 (3,1%) qu'avec le standard de traitement (13,9%). Sur les 5 patients traités avec le standard de traitement et ayant déclaré un effet indésirable gastro-intestinal, 2 effets indésirables étaient d'intensité modérée et 3 d'intensité légère. 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 : Evènements 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 : Advicenne – Listing 16.2.7-1.1

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.

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 EIs pendant toute la durée de l'étude, incluant l'incidence et la sévérité des EIs). Mais d'autres paramètres ont été mesurés lors de cette étude B22CS (efficacité sur la bicarbonatémie, observance, qualité de vie, croissance, remodelage osseux, fonction rénale 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 EIs 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 21 mEq). Les doses individuelles d'ADV7103 ont varié de 1,3 à 7,2 mEq/kg/jour.

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

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

Les résultats après 24 mois de traitement ont confirmé les données préliminaires obtenues précédemment avec 16,7% des patients ayant présenté des EIs de nature digestive considérés comme liés au produit, tous d'intensité légère à modérée. L'observance a été >75% chez 80% des patients. Différents paramètres comme la qualité de vie des patients et parents ainsi que l'acceptance du traitement, ont été étudiés au travers de l'utilisation d'une échelle visuelle analogue. Les résultats ont montré à 24 mois

une amélioration très nette de ces paramètres en faveur d'ADV7103. Les résultats définitifs de cette étude B22CS font partie du module clinique du dossier d'AMM soumis auprès de l'EMA.

De plus, afin de mieux documenter la prise en charge des patients atteints d'ATRD, la Société a annoncé en mai 2018 la signature d'un partenariat avec la Société Européenne de Néphrologie Pédiatrique (European Society for Paediatric Nephrology : ESPN). Cette collaboration, d'une durée initiale de 3 ans, permet de recueillir des données sur ATRD en Europe. Cette collaboration est 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 de santé sur les parcours des patients, le diagnostic, les traitements alternatifs employés et les complications de l'ATRD.

L'étude B22CS a été poursuivie pendant plus de 6 ans et a généré de nombreuses données cliniques dans le cadre d'une maladie rare. Ces données sont en cours d'analyse statistique et ont fait l'objet de premières présentations scientifiques au cours de l'année 2023. Une publication scientifique est en cours de préparation. De même, les données serviront de support à une demande de révision du dossier d'évaluation de ADV7103 par l'EMA et le MHRA, ainsi que de support de réponse aux demandes de la FDA dans le cadre de l'évaluation du dossier.

Les données des études cliniques et de ces collaborations ont fait et feront l'objet de publications à l'attention de la communauté médicale.

Ci-dessous la 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" *Nefrología.* (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 réglementaire

Advicenne a consulté l'EMA (« *Scientific Advice* ») pour recueillir sa position sur le programme de développement d'ADV7103 dans ATRd. En février 2013, la Société a reçu une opinion positive du Comité des produits médicamenteux à usage humain (CHMP) de l'EMA pour le programme pharmaceutique et clinique, suivie en 2014 d'une opinion positive du Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA pour le plan d'investigation pédiatrique (PIP), 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 Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA, Advicenne a obtenu la désignation orpheline pour ADV7103 pour la condition suivante : 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 dans l'indication ATRd en Europe. Cette soumission a été faite dans le cadre d'une procédure centralisée européenne. La Société a reçu une opinion positive du CHMP de l'EMA en décembre 2020 et obtenu une autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission Européenne en avril 2021. Cette autorisation a été complétée d'une autorisation de mise sur le marché en Grande-Bretagne délivrée en juin 2021.

À la suite de demandes de médecins aux autorités de santé locales, la Société 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) pour certains patients en France, et par des programmes d'accès précoces en Suède, au Danemark, en Espagne et au Royaume-Uni.

Développement d'ADV7103 aux Etats-Unis dans l'ATRd

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

Advicenne a initié des discussions avec la « *Food and Drug Administration* » (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de démarrer un essai clinique chez les patients atteints d'ATRd. 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 avec la FDA se sont poursuivies en 2017.

Le 5 septembre 2018, la FDA a approuvé la demande de statut d'*Investigational New Drug* (IND) pour ADV7103. Cette approbation permet d'initier officiellement l'étude pivot de phase III, B23CS (information disponible sur le site <http://www.clinicaltrials.gov> sous le numéro NCT03644706), ciblant l'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 du Canada, une Lettre de Non-Objection lui permettant d'étendre l'étude B23CS au Canada.

B23CS 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'efficacité d'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 a amené à suspendre l'étude temporairement. Compte tenu de la difficulté du suivi des patients à l'hôpital dans cette période, la Société a obtenu un ajustement du protocole en vue de pouvoir suivre les patients à domicile 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 recruté 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 (étude B24CS).

Durant cette période et dans le cadre de l'IND, Advicenne a continué de répondre aux questions de la FDA. A ce jour, des réponses ont été apportées à toutes les questions soulevées par la FDA et ont reçu une opinion positive de la FDA.

En 2023, la Société a présenté à la FDA, dans le cadre d'un Type-C meeting, l'ensemble des données cliniques dans le cadre des essais cliniques mais aussi les données de vie réelle. Ces éléments ont permis à la FDA d'apprécier la sécurité d'ADV7103. En conséquence l'étude B24CS n'était plus requise dans le cadre de l'évaluation du produit. Les données d'efficacité ont apporté des réponses partielles que la Société a complétées à partir des données cliniques européennes. En septembre 2024, la Société a annoncé que la FDA avait accepté le dépôt direct d'un dossier d'AMM à partir des données cliniques européennes. En conséquence, l'ensemble du programma ARENA-2 a été arrêté. La Société travaille au dépôt du dossier d'enregistrement d'ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis, anticipé au troisième trimestre 2025.

En décembre 2022, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin dans la condition d'acidose tubulaire rénale distale par la FDA.

5.1.2.2 Développement d'ADV7103 dans la cystinurie

Pour les raisons expliquées ci-dessous, il existe 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. La cystinurie est caractérisée par des anomalies rénales et intestinales de transfert membranaire. Normalement la cystine filtrée par le rein 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 rénale de la cystine. 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. 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

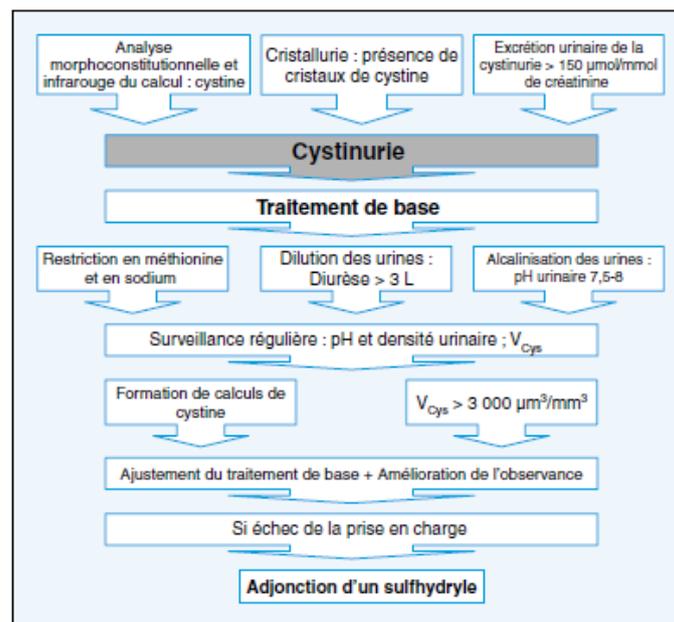
à terme à une insuffisance rénale chronique. Après 15 à 20 ans de suivi, environ 20% des malades ont une pyélonéphrite chronique, 10% ont bénéficié d'une néphrectomie unilatérale et moins de 5% sont en dialyse.

L'objectif du traitement de première intention est de maintenir les urines sous-saturées pour la cystine (figure 14). Pour cela, il faut :

1. abaisser la concentration urinaire de cystine par un régime pauvre en méthionine (voire en protéines) et hyposodé,
2. diluer les urines par une hyperhydratation (une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte est recommandée pour réduire l'osmolalité de la cystine urinaire),
3. 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.

L'objectif du traitement de seconde intention est de transformer la cystine en un composé plus soluble par l'ajout de radicaux sulfhydryles (thiols) au traitement de première intention (figure 14).

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 sujet sain qui a montré l'effet dose-dépendant d'ADV7103 sur l'augmentation du pH urinaire et 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-1 incluait, 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. Les critères primaire et secondaires d'efficacité proposés incluent notamment le maintien de la valeur du pH urinaire stable > 7,0. Ces études cliniques ont été initiées et les premiers patients recrutés mais compte tenu de la crise sanitaire, elles ont été définitivement arrêtées. Le programme clinique CORAL-1 est en cours de révision.

Tout comme pour l'ATRd, Advicenne a reçu de l'EMA en 2013 une opinion positive suite à l'avis scientifique demandé au CHMP et en 2014 une opinion positive du PDCO pour le PIP d'ADV7103 dans la cystinurie. Ce PIP a été modifié en 2018.

La Société a obtenu à la suite de l'opinion positive émise par le COMP de l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans la condition cystinurie en janvier 2020 ; et a soumis auprès de la FDA un dossier pour obtenir la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie, qui a été obtenue en mars 2024.

La Société prépare également avec la FDA le plan de développement clinique aux Etats-Unis dans la cystinurie. Les derniers échanges ont confirmé la faisabilité d'un programme de développement clinique dans l'indication. La Société prépare les prochains échanges afin de valider définitivement le plan de développement d'ADV7103 dans la cystinurie aux Etats-Unis. Ce plan pourrait également être étendu à l'Europe.

Marché et concurrence

Il existe actuellement très peu de médicaments indiqués dans le traitement de la cystinurie. En France, quatre médicaments sont indiqués dans le traitement de la cystinurie, deux en 1^{ère} intention (non remboursés, n'ayant pas démontré leur efficacité) : Alcaphor[®] (trométamol, citrates de sodium et de potassium) et Foncitril 4000[®] (citrates de sodium et de potassium et acide citrique) ; deux 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 Travers Therapeutics. En 2024, le chiffre d'affaires de Thiola[®] s'est élevé à \$95,0m. La formulation à libération prolongée de Thiola[®] EC, qui 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. La société Revive Therapeutics a stoppé le développement son produit REV-004 (bucillamine) dans la cystinurie. La société Aeglea a également arrêté le développement de son produit AGLE-325 dans la cystinurie. L'université de Californie, San Francisco a également entrepris des études cliniques dans la cystinurie pour évaluer l'effet de l'acide α -lipoïque et de la dapagliflozine (<http://www.clinicaltrials.gov>), mais les travaux sont au point mort.

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

5.1.3 Commercialisation des médicaments dont Sibnaya®

La Société a montré au cours des dernières années sa capacité à commercialiser en France deux médicaments développés par des tiers dans le domaine de la neurologie, Levidcen® et 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. En 2024, Primex Pharmaceuticals AG a transféré l'exploitation en Europe de Ozalin à un tiers et conservé les droits sur les autres territoires.

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'accès précoce et de commercialiser les produits de son portefeuille en France, la Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats pour commercialiser ses 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 ; il en est de même au Moyen-Orient. A la date du présent document, cinq accords de commercialisation sont actifs couvrant le Benelux (Twin Pharma), l'Europe centrale et de l'Est (Exceed Orphan), le Moyen-Orient (Taiba Healthcare), l'Europe du Sud (SPA) et une zone Allemagne-Autriche-Suisse-Grèce et les pays nordiques (Avanzanite), soit la totalité du marché européen. Advicenne poursuit ses discussions avec d'autres partenaires potentiels pour d'autres zones géographiques. La Société commercialise seul Sibnaya® en France et en Grande-Bretagne. Les partenaires sont généralement sélectionnés en fonction de leur implantation sur le marché de la néphrologie et/ou des indications orphelines.

En parallèle, lors du développement de Sibnaya®, la Société a engagé un certain nombre d'actions pour favoriser l'adoption d'ADV7103 après l'obtention de son AMM. Advicenne est en contact régulier avec

les sociétés savantes (ASN, ERA, ESPN, SFNDT, SNP) et participe à de nombreux congrès, les centres de référence (centres de la filière ORKID : MARHEA, NEPHROGONES et SORARE par exemple), les leaders d'opinion et les experts de la communauté scientifique et académique, ainsi que les associations de patients quand elles existent.

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), le American Kidney Fond (AKF) et la National Organization for Rare Disorders (NORD) aux Etats-Unis, et en Europe avec l'ESPN (European Society of Paediatric Nephrology) et ERKnet (European Rare Kidney Disease Reference Network) pour la mise en place de registres afin d'obtenir des données de vie réelle.

Advicenne directement et/ou ses partenaires sont amenés à négocier le prix et le remboursement de ses médicaments. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des médicaments de la Société dépend, 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 plusieurs pays européens pour fixer le cadre de prise en charge de Sibnaya[®]. En Ecosse et au Danemark, le prix de Sibnaya[®] a déjà été fixé.

Distribution

Advicenne commercialisera ses produits principalement par l'intermédiaire de partenaires à l'exception de la France et du Royaume-Uni. 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 de santé au médicament ainsi que les ventes et le marketing.

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'hyperammonémie 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'hyperammonémie 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	Gélu 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	Gélu 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	Gélu de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	<ul style="list-style-type: none"> . Correction des troubles ioniques avec acidose . En association avec le méthotrexate (risque d'acidose) dans des protocoles de chimiothérapie . Correction d'une hyponatrémie par voie orale . Alcalinisant . Corrections des acidoses métaboliques aiguës et chroniques . Insuffisance rénale chronique . Acidose métabolique (dysfonctionnement rénal, dialyse) . Tubulopathie : perte de sodium et/ou bicarbonate 	<ul style="list-style-type: none"> . Corrections des acidoses métaboliques chroniques 	« Indispensable »

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

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

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

- « Encourager les efforts de mise au point de formes galéniques adaptées et/ou de conditionnement nouveau en acceptant systématiquement d'attribuer une ASMR (amélioration du service médical rendu) et/ou un SMR (service médical rendu) supérieur, accompagné d'un prix en adéquation avec l'amélioration développée ».

- « Développer les tests de palatabilité (palatable se dit d'un produit qui procure une sensation agréable lors de sa consommation orale en tout point de vue, texture, goût, etc...) pour une meilleure évaluation de l'acceptabilité des formes pédiatriques par les bébés et jeunes enfants ».

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

- hétérogénéité des agents utilisés, par exemple dans l'ATRd, divers agents alcalinisants sont souvent donnés en association avec d'autres produits tel que du potassium liquide, qui cause beaucoup d'effets secondaires ;
- absence de contrôle de la qualité pharmaceutique du produit : risque de sur ou sous-dosage ou d'une mauvaise stabilité ;
- risque de contamination lors de la fabrication ;
- risque d'erreur humaine sur les dosages lors de la fabrication ;
- masquage de goût souvent aléatoire ;

- absence de forme à libération prolongée entraînant la multiplication des prises dans la journée voire la nuit source d'une mauvaise observance ;
- forme à libération immédiate entraînant potentiellement une mauvaise tolérance gastro-intestinale ; et
- impossibilité de produire à « grande échelle » dans les pharmacies hospitalières un produit de qualité pharmaceutique.

Dynamique du marché pédiatrique

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

Un intérêt croissant est par ailleurs accordé par les agences réglementaires en Europe au développement et à l'amélioration des technologies d'administration des traitements pédiatriques afin d'en augmenter l'efficacité, la tolérance et le profil de sécurité pour le patient pédiatrique. Le Règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour principaux objectifs :

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

Les principales mesures du Règlement européen pédiatrique sont les suivantes :

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

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

nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveau-nés). Il peut en outre mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.

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

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

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

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

5.2.2 Les médicaments orphelins

La Société concentre ses efforts sur le développement de candidats-médicaments dans les maladies rares en néphrologie. L'EMA a ainsi accordé le statut de médicament orphelin (« *Orphan Drug Designation* ») à ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD) et dans la cystinurie. Néanmoins, la désignation dans l'ATRD a été abandonnée par la Société afin d'accélérer le processus d'obtention de l'AMM. La désignation orpheline a également été attribuée à ADV7103 dans l'ATRD par la FDA en décembre 2022 et dans la cystinurie en mars 2024.

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 (racheté par AstraZeneca), 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

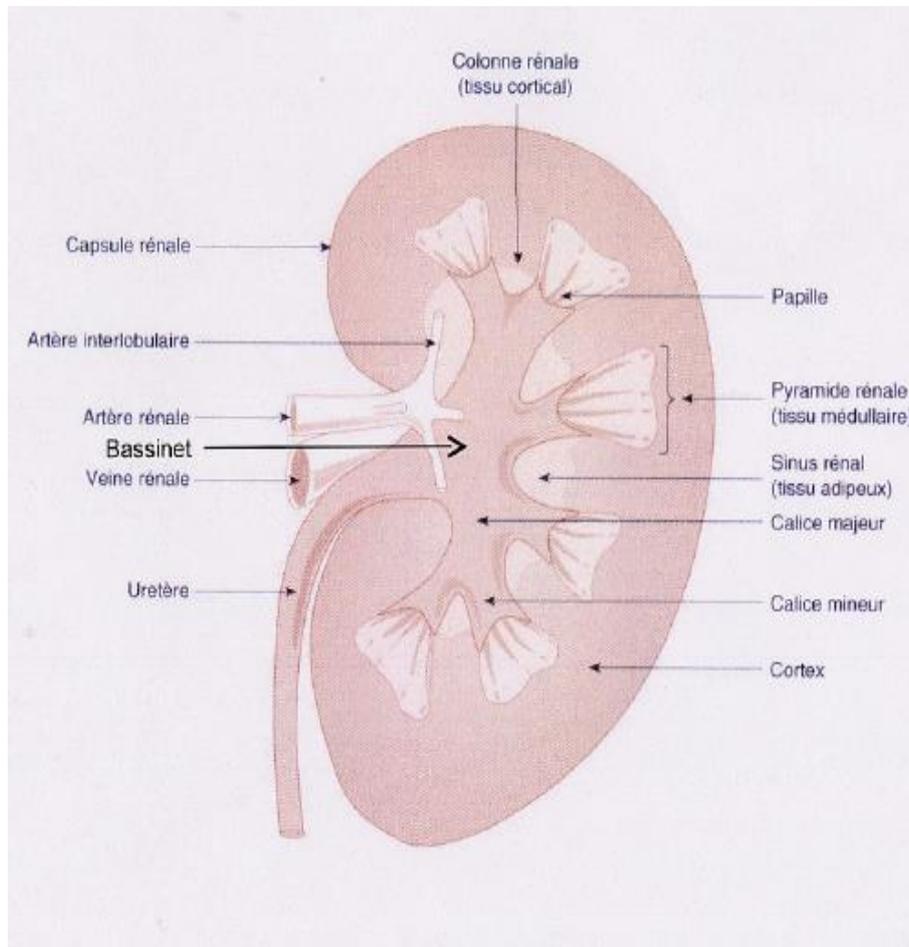
Advicenne est une société pharmaceutique qui se concentre notamment sur le développement de nouveaux candidats-médicaments contre certaines maladies rares en néphrologie, spécialité médicale visant à prévenir, diagnostiquer et soigner les maladies des reins.

De nombreux acteurs pharmaceutiques ou biotechnologiques sont présents sur le domaine de la néphrologie (Roche, AstraZeneca, CSLVifor, Horizon Pharma, Travers Therapeutics, Akebia Therapeutics, Ardelyx, Aurinia, 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.

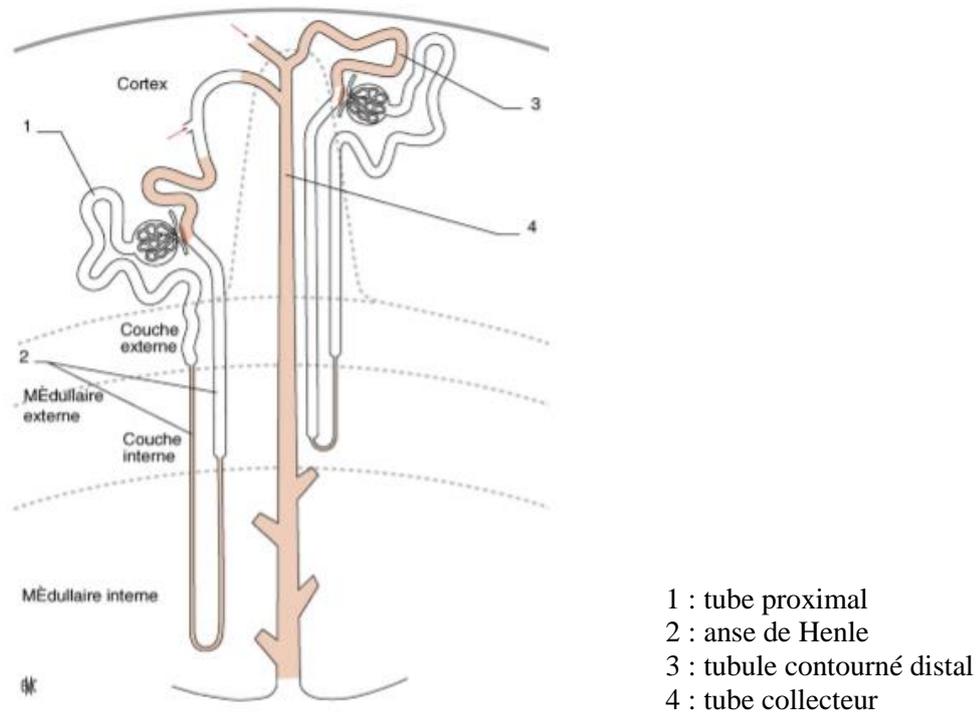
Le rôle du glomérule est de former l'urine primitive via une filtration. La formation de l'urine commence par la filtration d'un volume proche de 180 litres par 24 heures (178 litres sont réabsorbés alors que 2 litres sont éliminés par jour sous forme d'urine), dont la composition est très proche de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

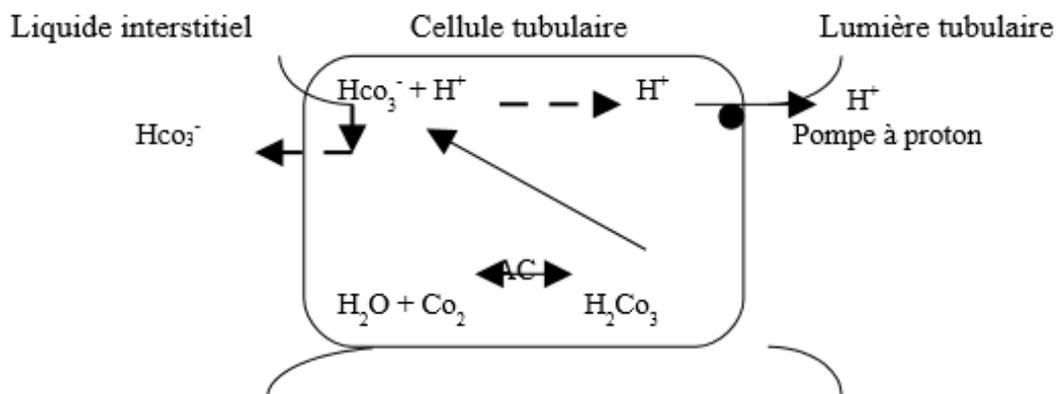
Certaines maladies rénales touchent principalement le néphron. Parmi celles-ci, on trouve :

- 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 (NH_4^+) : les protons (H^+) se liant au NH_3 .

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

Figure 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 de la Société 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.

En 2024, l'AMM de Levidcen® a été transférée à Desitin sans modifier la commercialisation du produit par Advicenne sur le marché français.

5.2.4.2 Liko zam®

Liko zam® est une suspension buvable de clobazam (1,5-benzodiazépine) disponible en deux dosages : 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. Liko zam® a obtenu son AMM le 10 février 2016 (procédure décentralisée) dans différentes indications. Liko zam® 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. Liko zam® ne doit pas être utilisé pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée.

Liko zam® 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, Liko zam® doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Liko zam® 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 Liko zam® 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 Liko zam® 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 « Accès Précoce ». 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.

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. Le produit n'est pas disponible en France.

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 :

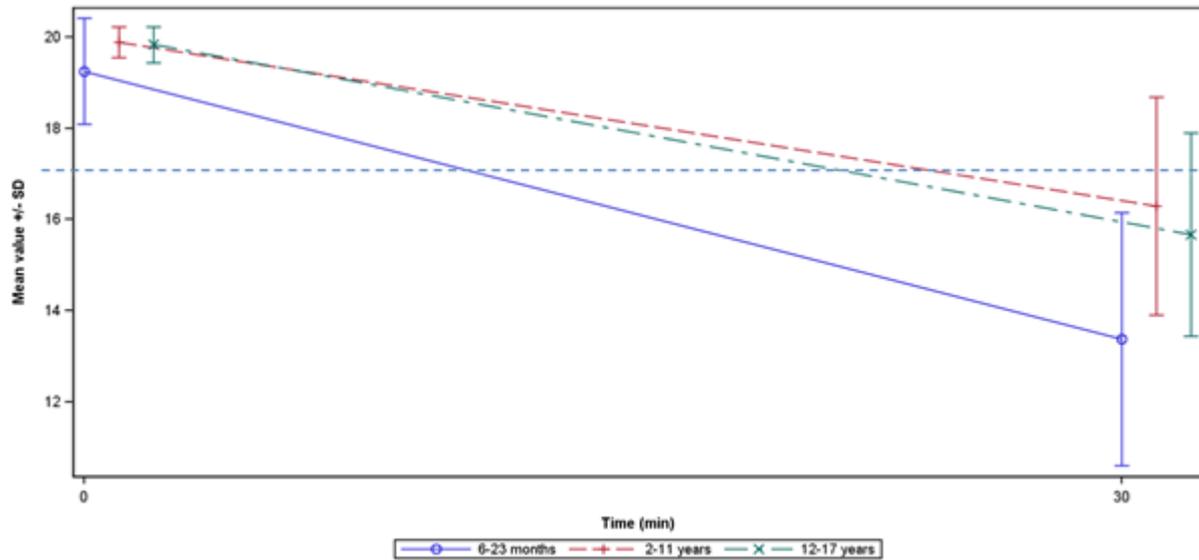
- prémédication avant une anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ;
- induction de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte, et chez l'enfant (y compris le prématuré) ; et
- entretien de l'anesthésie en association avec d'autres agents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

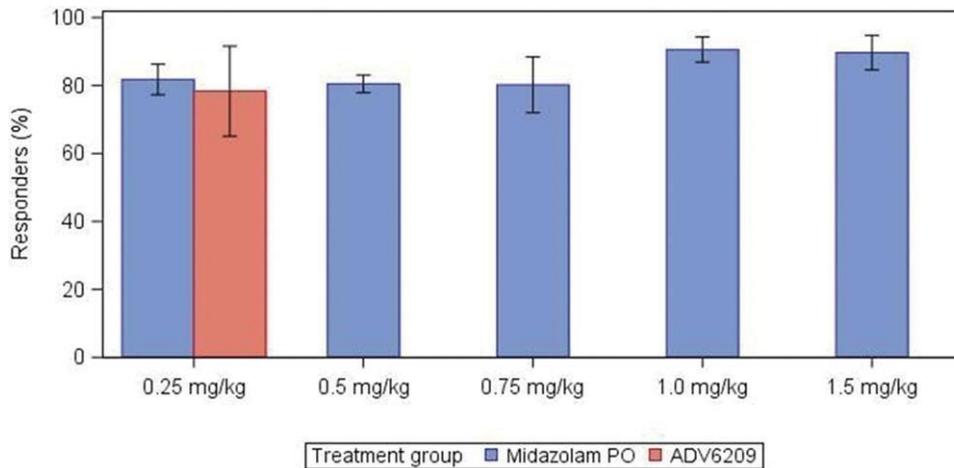
Lors d'un examen réalisé 10 minutes après l'administration d'ADV6209, 94,4% des enfants ne pleuraient plus (absence de larmes et cris), et on constate l'absence de vomissement et nausées chez 97,2% des enfants. Ces résultats confirment la bonne tolérance et l'acceptabilité d'ADV6209 par l'enfant.

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, Royaume-Uni, 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 AG 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.

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 de 3 millions d'euros 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 dû par Primex Pharmaceuticals AG devait être au minimum de trente millions d'euros.

En décembre 2024, l'accord avec Primex a été amendé afin de permettre à Primex de transférer à un tiers l'exploitation du produit en Europe. La Société recevra un total de 3,5 millions d'euros entre décembre 2024 et juin 2026 en trois versements, dont un de 1,75 million d'euros reçus en décembre 2024, un de 1,0 million d'euros en décembre 2025 et le dernier de 0,75 million d'euros en juin 2026. Advicenne n'est plus éligible à recevoir le montant de 30 millions d'euros initialement agréé. Un complément de prix de 2 millions d'euros couvrant l'exploitation hors Europe a également été signé.

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 de la Société

- 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 : Liko zam[®] 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 Liko zam[®].
- 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 à Primex Pharmaceuticals AG
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 Pharmaceuticals AG, 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 Grande-Bretagne.

Nomination de monsieur Didier Laurens comme directeur général

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 Sibnaya[®] (ADV7103) et de couvrir les besoins généraux de la Société.

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 Sibnaya[®] 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. Le 5 avril 2022, un cas clinique met en lumière l'intérêt d'un traitement au long cours par ADV7103 dans l'ATRd (Acidose Tubulaire Rénale distale).

Nomination de Philippe Boucheron Président du Conseil d'administration.

Annnonce de la mise en ligne du nouveau site internet de la Société.

Point sur l'évolution de la gouvernance ainsi que sur les activités de la Société après la tenue de son assemblée générale mixte le 9 juin 2022.

Nomination de Monsieur Didier LAURENS administrateur

Annnonce de la signature d'un partenariat avec Taïba Healthcare pour la commercialisation de Sibnaya[®] au Moyen-Orient.

Fermeture des sites de Grenoble et Nîmes et regroupement de toutes les activités sur le nouveau siège social parisien.

Annnonce de la commercialisation de Sibnaya[®] en Grande-Bretagne pour les patients souffrant d'Acidose Tubulaire Rénale distale.

Extension de la propriété intellectuelle de Sibnaya[®].

Tirage de la deuxième tranche de 5 millions d'euros dans le cadre de l'accord de financement non dilutif avec la BEI.

Désignation de médicament orphelin pour ADV7103, aux Etats-Unis, dans le traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale.

2023 Signature d'un accord exclusif de distribution avec SPA pour la commercialisation de Sibnaya[®] en Italie, Espagne et Portugal

Signature d'un accord exclusif de distribution avec Avanzanite Bioscience pour la commercialisation de Sibnaya[®] en Allemagne, Grèce, Autriche et Suisse ; Sibnaya[®] désormais disponible dans tous les pays européens, en propre ou au travers de partenariats

Remboursement et lancement commercial de Sibnaya[®] au Danemark

Présentation des résultats à long terme du programme de développement clinique européen de ADV7103

Participation à plusieurs conférences scientifiques et présentation de résultats cliniques de ADV7103 actualisés

Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription pour un montant de 5,7 millions d'euros

2024 Annonce des ventes brutes de 4,4 millions d'euros, en hausse de 20%

Obtention du statut de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie aux Etats-Unis

Franchissement d'étapes majeures aux Etats-Unis grâce à plusieurs opinions favorables de la FDA sur ADV7103

Finalisation de l'accord avec Primex Pharmaceuticals AG

2025 Annonce de ventes brutes de 4,8 millions d'euros en 2024

Franchissement d'une étape importante avec la FDA américaine dans le développement de ADV7103 dans la cystinurie

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 :

- développer commercialement le médicament propriétaire d'Advicenne (Sibnaya[®]) dans l'ATRd en Europe au travers d'accords de distribution ou d'accords de licence dans d'autres géographies où la Société n'entend pas se développer à court terme,
- déposer le dossier d'enregistrement de ADV7103 dans l'ATRd aux Etats-Unis, et obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis,
- mettre en place des partenariats en vue de finaliser le développement d'ADV7103 dans la cystinurie en Europe et aux Etats-Unis, et pour commercialiser ADV7103 aux Etats-Unis, selon des modalités restant à définir,
- développer de nouveaux produits.

5.5 Dépendance de la Société

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 principe 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 maximale de cinq ans en Europe. La Société a déjà obtenu cette extension en France, en Espagne, en Italie ainsi qu'au Royaume-Uni. Il existe également des possibilités d'extension similaires aux Etats-Unis et dans d'autres pays auxquelles ADV7103 serait éligible.

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 :

- **Sibnaya[®] (ADV7103) unique médicament autorisé en Europe dans l'ATRd** : Sibnaya[®] est le premier, et seul, médicament enregistré en Europe dans cette indication suite à l'obtention de son AMM en avril 2021. Fort de cette indication, de sa forme pharmaceutique particulièrement adaptée à l'enfant, et de l'intérêt montré par le corps médical, Sibnaya[®] dispose selon la Société d'un potentiel commercial important. Le potentiel commercial pourrait être renforcé à la fois par le développement du produit aux Etats-Unis dans l'indication ATRd pour laquelle ADV7103 a obtenu le statut de médicament orphelin ; ainsi que dans une deuxième indication, la cystinurie pour laquelle un programme clinique est en cours de réévaluation tant en Europe qu'aux Etats-Unis. En décembre 2019, ADV7103 a obtenu en Europe la désignation de médicament orphelin dans l'indication cystinurie ; la FDA a quant à elle délivré cette désignation en mars 2024 aux Etats-Unis.
- **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 à 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.
- **Une équipe très expérimentée conseillée par des experts scientifiques et médicaux de renommée internationale.** Les équipes d'Advicenne bénéficient d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie et des expertises nécessaires dans l'ensemble des domaines de fonctions. 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 un comité scientifique en néphrologie.

5.7 Investissements

5.7.1 Investissements réalisés en 2024 et au cours des deux derniers exercices

Les investissements en immobilisations incorporelles sont, depuis 2023, principalement constitués de frais réglementaires indispensables à la mise à disposition de Sibnaya[®] dans les pays d'Europe et dans les autres zones géographiques où sa distribution est envisagée ; ils ont été activés pour 122 K€ et seront amortis sur 10 ans; les autres investissements concernent des logiciels bureautiques et des frais externes

directement liés à l'obtention de l'AMM en Grande-Bretagne qui ont fait l'objet d'une activation à hauteur de 147 K€ en juin 2021 et sont amortis sur 10 ans, représentant la durée restante des brevets.

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Concessions, brevets et licences	Logiciels	Autres immos incorporelles	Total brut
Situation au 31 décembre 2022	147	69	-	216
Augmentations de l'exercice	163			163
Diminutions de l'exercice		-4		-4
Situation au 31 décembre 2023	310	65	-	375
Augmentations de l'exercice	11	91		102
Diminutions de l'exercice				-
Situation au 31 décembre 2024	321	156	-	477

AMORTISSEMENTS DE S IMMOBILISATIONS INCORPORELLES <i>(en milliers d'euros)</i>	Concessions, brevets et licences	Logiciels	Autres immos incorporelles	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2022	-15	-67	-	-82
Dotations de l'exercice	-15	-8		-23
Diminution de l'exercice		4		4
Situation au 31 décembre 2023	-30	-71	-	-101
Dotations de l'exercice	-22	-51		-73
Diminutions de l'exercice				-
Situation au 31 décembre 2024	-52	-123	-	-174

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Concessions, brevets et licences	Logiciels	Autres immos incorporelles	Total net
Au 31 décembre 2023	280	-6	-	275
Au 31 décembre 2024	269	33	-	303

Les investissements en immobilisations corporelles sont principalement constitués d'installations techniques et matérielles. Les immobilisations en cours et avances concernent les versements effectués dans le cadre de la construction de la nouvelle ensacheuse, installée à Nice depuis mai 2022 dans les locaux du manufacturier de la Société ; les travaux de développement industriel pharmaceutique réalisés par la Société ont également fait l'objet d'une activation au 31 décembre 2023 pour 0,4 M€, , aucune en 2024. Malgré les efforts consentis pour la validation de cet outil de production en 2023 et 2024 en vue de le rendre opérationnel, il s'est avéré que le pilotage de cet outil était particulièrement complexe et peu adapté à la production de Sibnaya®, et ne permettait pas les gains de productivité attendus. Il a été décidé d'arrêter le projet. En conséquence, les immobilisations en cours attachées à ce projet ont été en totalité dépréciées au cours de l'exercice 2024.

Le financement des équipements a été réalisé en partie par emprunt bancaire. Leur détail par nature est présenté dans la note 3 de l'annexe aux comptes établis selon les principes comptables français pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 figurant à la section 18.1.2 du Document d'Enregistrement Universel.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2022	786	173	1 508	2 467
Augmentations de l'exercice	30	10	1 109	1 149
Diminutions de l'exercice	-35	-5	-30	-79
Situation au 31 décembre 2023	780	178	2 587	3 837
Augmentations de l'exercice	247		110	358
Diminutions de l'exercice	-29	-1	-339	-369
Situation au 31 décembre 2024	999	176	2 359	3 534

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES <i>(en milliers d'euros)</i>	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2022	-766	-85	-	-851
Dotations de l'exercice	-33	-32		-65
Diminutions de l'exercice	35	13		48
Situation au 31 décembre 2023	-764	-109	-	-1 062
Dotations de l'exercice	-152	-25	-2 279	-2 456
Diminutions de l'exercice	21	1		22
Situation au 31 décembre 2024	-895	-133	-2 279	-3 307

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES <i>(en milliers d'euros)</i>	Instal. techn., mat. & out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. en cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2023	16	68	2 587	2 672
Au 31 décembre 2024	103	43	80	226

Les investissements financiers sont principalement constitués d'actions propres, de garanties et du montant mis à disposition au titre du contrat de liquidité (173 K€ au 31 décembre 2024, 179 K€ au 31 décembre 2023, 242 K€ au 31 décembre 2022). Le contrat de liquidité a été conclu avec Gilbert Dupont Société de Bourse en décembre 2017 et est entré en vigueur à l'issue de la période de stabilisation le 7 janvier 2018. Le montant mis à disposition dans le cadre de ce 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

Aucun investissement majeur n'est en cours à ce jour.

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 de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, Advicenne ne détient plus de filiale : en effet, la filiale Advicenne Inc. détenue à 100 % a été dissoute le 7 décembre 2023.

6.2 Liste des filiales importantes de la Société

Néant.

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 2024.

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 statutaires de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2022 et 2023 établis conformément aux principes comptables français, figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel, concernant l'exercice clos le 31 décembre 2024 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel.

7.1 Situation financière

7.1.1 Evolution et activités de la Société

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

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

- des levées de fonds successives pour un montant total de 0,9 M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés ;
- un deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 & 2013) auprès des fonds InnoBio (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 et 5 M€ en décembre 2022 ;

- 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 ;
- une augmentation du capital pour un montant de 5,7 M€ en octobre 2023.

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

La Société a également développé l'ADV7103. Ce produit a obtenu une AMM en Europe en avril 2021 et en juin 2021 pour la Grande-Bretagne dans l'indication dRTA, et prépare une autorisation (IND) pour la conduite d'un essai clinique de phase III aux Etats-Unis d'Amérique pour la même indication. Le développement dans une seconde indication est également en cours de préparation.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société réalise un chiffre d'affaires de l'ordre de 5m€ malgré sa croissance notable depuis trois exercices, et consacre autour de 32% de ses coûts courants 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 2024, la Société employait 13 salariés dont 3 affectés à la recherche & développement.

7.1.2 Les indicateurs-clés de performance

En 2024, l'activité principale d'Advicenne a été la poursuite du développement commercial de Sibnaya® en Europe et au Moyen-Orient, l'identification de nouveaux produits à distribuer sur le marché français, ainsi que le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire et le bon déroulement des études cliniques aux Etats-Unis.

En 2023, l'activité principale d'Advicenne a été le développement commercial de Sibnaya® en Europe et au Moyen-Orient, au travers de son propre réseau commercial ou des différents accords commerciaux signés, ainsi que le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire et le bon déroulement des études cliniques aux Etats-Unis et en Europe.

Pour 2022, l'activité principale d'Advicenne était la commercialisation d'ADV7103 suite à son autorisation de mise sur le marché en Europe et en Grande-Bretagne ainsi que le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire et le bon déroulement des études cliniques aux Etats-Unis et en Europe.

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

En 2020, l'activité principale d'Advicenne était centrée sur 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 (maintenant « accès précoce »).

En cohérence avec son stade de développement et ses perspectives d'évolution, la Société évalue sa performance d'abord par la croissance de ses ventes en volume et en valeur sur l'ensemble du territoire européen. Afin de suivre les ventes réalisées et dans l'attente de la généralisation de la fixation des conditions de prix et de remboursement de ses médicaments en Europe, la Société a défini depuis 2022 un indicateur alternatif de performance : les « ventes brutes ». Cet indicateur représente le montant brut facturé aux clients pour les quantités de produits livrées au cours de l'exercice. Ainsi, dans les pays où le prix, ou les conditions de remboursement, n'ont pas encore été arrêtés par l'administration, le chiffre d'affaires annuel correspond aux ventes brutes diminuées des taxes et remises fixées par les autorités de tutelle. Ces taxes et remises sont constatées sur la base des meilleures estimations de la société ou des mises en recouvrement reçues de l'administration.

Le suivi du résultat opérationnel va prendre une importance grandissante dans la mesure où la Société ambitionne l'équilibre opérationnel à court terme.

Le contrôle du BFR et des besoins constitue également un indicateur important du contrôle de l'activité.

7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société

La poursuite du développement commercial de Sibnaya[®] en Europe et au Moyen-Orient, au travers de son propre réseau commercial ou des différents accords commerciaux signés, portera majoritairement la croissance attendue de la Société dans les prochaines années. Le développement clinique dans de nouvelles indications, en particulier la cystinurie, pourrait être également un levier possible de croissance. La recherche de partenaires pour accompagner le développement d'ADV7103 en Amérique du Nord permettra également de cristalliser une partie de la valeur des actifs de la Société.

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 développés en interne, avec un accès au marché en plein développement. ADV7103 était disponible sous un statut d'ATU nominative en France depuis août 2018 puis en ATU de cohorte dans l'indication de la dRTA à partir de mars 2020 (« accès précoce » depuis le changement de réglementation en juillet 2021). Il est disponible dans l'indication ATRd en Europe depuis avril 2021 et en Grande-Bretagne depuis juillet 2021 ; les partenariats conclus notamment en Europe permettent d'enregistrer le revenu lié au partage de valeur de ces accords sur Sibnaya[®]. Sibnaya[®] est le principal contributeur des ventes et de la croissance de la Société ;
- de chiffre d'affaires sur les produits pris en licence pour le marché français, Levidcen[®] et Likozam[®] ;
- les revenus des partenariats sont composés des royalties sur les ventes de Sibnaya[®] réalisées par les partenaires commerciaux d'Advicenne et reconnues lors des ventes réalisées localement ;
- ainsi que des paiements d'étapes et/ou royalties liés au contrat Primex Pharmaceuticals AG (voir section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel), et

- les autres produits de l'activité sont principalement constitués du produit issu de l'accord avec Primex Pharmaceuticals AG intervenu en décembre 2024. En 2024, Advicenne a également enregistré un 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. La préparation du dossier d'enregistrement aux Etats-Unis et la conduite d'études cliniques complémentaires, 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 sur les marchés français et britannique. La promotion se fait par l'information médicale par les responsables scientifique et commerciaux, les congrès, les symposiums... Pour les produits en développement, les frais de commercialisation et de marketing correspondent aux dépenses pour préparer l'accès au marché et en assurer sa promotion et son développement commercial;
- 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 du résultat net est la suivante :

COMPTE DE RESULTAT FR GAAP <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Chiffre d'affaires	4 877	4 458	3 715
Revenu des partenariats	545	209	56
Autres produits de l'activité	656	332	611
Produits des activités ordinaires	6 078	4 999	4 382
Charges opérationnelles courantes	-9 367	-9 627	-12 653
Résultat opérationnel courant	-3 289	-4 628	-8 270
Eléments opérationnels non courants	-1 914	-1 516	-1 315
Résultat opérationnel	-5 204	-6 144	-9 585
Résultat avant impôt	-6 470	-7 528	-10 270
Résultat net	-6 464	-7 528	-10 270

Les ventes brutes croissent sur les trois dernières années et sont notamment en hausse de 9% en 2024 vs 2023 (20% en 2023 par rapport à 2022) en lien avec la poursuite du développement commercial de Sibnaya®. En 2024, Sibnaya® a généré des ventes brutes de 2,29 millions d'euros (contre 1,9 million d'euros en 2023) et a continué de tirer la croissance globale d'Advicenne. En France, la performance est

solide, avec une croissance de 40% sur l'exercice. Dans les pays couverts par des partenariats commerciaux, Advicenne estime, sur la base des royalties, les ventes de ses partenaires sur leurs marchés respectifs à 4,1 millions en 2024. Ainsi, les ventes estimées de Sibnaya!® en Europe et au Moyen-Orient représenteraient 6,0 millions d'euros, en hausse de 135% par rapport à 2023. Les ventes brutes représentent le montant brut facturé aux clients pour les quantités de produits livrées au cours de l'exercice. Dans les pays où le prix, ou les conditions de remboursement, n'ont pas encore été arrêtés par l'administration, des taxes et remises sont fixées par les autorités de tutelle. Ces taxes et remises sont constatées sur la base des meilleures estimations de la Société ou des mises en recouvrement reçues de l'administration. Elles représentent 2 275 K€ en 2024, 1 387 K€ en 2023 et 1 225 K€ en 2022 pour des ventes brutes totales de respectivement 4 877 K€, 4 458 K€ et 3 715 K€ et sont constatées en éléments opérationnels non courants dans les frais de commercialisation et de marketing.

Les charges opérationnelles, en net recul depuis trois exercices (plus de 3 millions d'euros en 2023 comme en 2022), continuent de diminuer en 2024 (de 0,3 M€), et reflètent :

- entre 2021 et 2022, la gestion optimisée des dépenses opérationnelles et l'amélioration de l'allocation des ressources aux opérations créatrices de valeur – cela restant la ligne de conduite suivie ;
- entre 2022 et 2023, l'allocation des dépenses toujours centrée sur les activités créatrices de valeur ;
- entre 2023 et 2024, la poursuite de la même trajectoire de concentration des efforts sur les activités stratégiques.

Les dépenses de R&D se sont concentrées sur le développement clinique aux Etats-Unis. Les dépenses de marketing et de vente ont légèrement progressé mais restent contenues car principalement prises en charge par les partenaires commerciaux. Les frais généraux ont encore été réduits à 2,6 M€ en 2024, contre 3,2 M€ en 2023, 3,4 M€ en 2022, et traduisent les effets de la réorganisation des activités depuis 2021 et la revue systématique des dépenses de fonctionnement.

Les éléments non courants sont constitués du produit lié à l'amendement du contrat avec Primex Pharmaceuticals AG (3,5 M€), de charges de dépréciation de l'outil industriel (-2,3 M€) sans impact sur la trésorerie ainsi que des charges liées à l'ajustement de la structure opérationnelle (-0,3 M€).

Produits des activités courantes

COMPTE DE RESULTAT FR GAAP <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Chiffre d'affaires	4 877	4 458	3 715
Revenu des partenariats	545	209	56
Autres produits de l'activité	656	332	611
Produits des activités ordinaires	6 078	4 999	4 382

Le chiffre d'affaires a atteint 4,9 M€ en 2024, en hausse de 9% par rapport à 2023 :

- 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 Grande-Bretagne, aux pays du Nord de l'Europe et à l'Espagne. En 2021, l'AMM obtenue en avril 2021 en Europe et en juin 2021 en Grande-Bretagne explique également la poursuite de la croissance des ventes.
- En 2022, Sibnaya!® a généré des ventes brutes de 1,4 million d'euros (contre 1,0 million d'euros en 2021) et a tiré la croissance globale d'Advicenne. Les ventes unitaires de Sibnaya!® ont plus

que doublé (+110%) principalement alimentées par la croissance en France et les premières commandes des partenaires distributeurs.

- En 2023, Sibnaya[®] a généré des ventes brutes de 1,9 million d'euros et a continué de tirer la croissance globale d'Advicenne. Les ventes unitaires de Sibnaya[®] ont progressé de 84% alimentées par la croissance en France et la montée en puissance des partenaires distributeurs en Europe et au Moyen-Orient.
- En 2024, Sibnaya[®] a généré des ventes brutes de 2,29 millions d'euros (contre 1,9 million d'euros en 2023) et a continué de tirer la croissance globale d'Advicenne. En France, la performance est solide, avec une croissance de 40% sur l'exercice. Dans les pays couverts par des partenariats commerciaux, Advicenne estime, sur la base des royalties, les ventes de ses partenaires sur leurs marchés respectifs à 4,1 millions en 2024. Ainsi, les ventes estimées de Sibnaya[®] en Europe et au Moyen-Orient représenteraient 6,0 millions d'euros, en hausse de 135% par rapport à 2023 ;
- les ventes de Likozam[®] et Levidcen[®], produits pris en licence, sont en hausse en 2024 comparativement à 2023.

Le revenu des partenariats est composé des redevances adossées au chiffre d'affaires Sibnaya[®] réalisé par les partenaires de la société et par les revenus au titre du contrat signé avec Primex Pharmaceuticals AG dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel), qui correspond à des royalties dues par Primex Pharmaceuticals AG 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 <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Coût de revient des ventes	-2 699	-1 725	-1 117
Frais de recherche et développement	-2 997	-3 643	-7 029
Frais de commercialisation et de marketing	-1 095	-1 083	-1 123
Frais de structure et généraux	-2 576	-3 175	-3 384
Charges opérationnelles courantes	-9 367	-9 627	-12 653
<i>Taxes pharmaceutiques</i>	-2 878	-1 516	-1 315
Coût de revient des ventes non courant	-33	-	-
Frais de recherche et développement non courants	-2 504	-	-
Charges opérationnelles non courantes	-5 414	-1 516	-1 315
Charges opérationnelles totales	-14 781	-11 143	-13 968

Les charges opérationnelles sont composées des coûts des produits et 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 courantes est en recul de 259 K€ en 2024 par rapport à 2023, soit -3%, 3 026 K€ en 2023 par rapport à 2022, soit -24%, et déjà en recul de plus de 3 M€ en 2022 par rapport à 2021, soit environ -20%.

A fin décembre 2024, les charges opérationnelles courantes s'élèvent à 9 367 K€ par rapport à 9 627 K€ sur l'exercice 2023.

Le coût des ventes en 2024 a augmenté en pourcentage des ventes de produits par rapport à 2023 du fait d'effet de stock.

La diminution des charges courantes de recherche et développement en 2024 est essentiellement liée à la concentration des dépenses sur les activités aux Etats-Unis.

Les frais de commercialisation et marketing, maintenus, comportent les frais de commercialisation de Likozam® et Levidcen® ainsi que les dépenses liées à la commercialisation de Sibnaya® en Europe, partiellement prises en charge par les partenaires commerciaux.

Dans les pays où le prix, ou les conditions de remboursement, n'ont pas encore été arrêtés par l'administration, des taxes et remises sont fixées par les autorités de tutelle. Ces taxes et remises sont constatées sur la base des meilleures estimations de la Société ou des mises en recouvrement reçues de l'administration. Elles sont classées en frais de commercialisation et marketing.

Les frais généraux ont encore été réduits à 2,6 millions d'euros en 2024, contre 3,2 millions d'euros en 2023, 3,4 millions d'euros en 2022, et traduisent les effets de la réorganisation des activités et de la revue systématique des dépenses de fonctionnement depuis 2021.

8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir également la note 3.20 de l'annexe aux comptes établis selon les principes comptables français pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 et figurant à la section 18.1 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 2024 :

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
2022	1 400	Exercice BSPCE
2023	5 703 313	Augmentation investisseurs privés
2024	-	-
TOTAL	73 815 288	

La Société a reçu depuis sa création un total de 73,8 M€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) par le biais de l'apport des fondateurs et de six levées de fonds successives, de son introduction en bourse en décembre 2017 et de deux placements privés en 2021 et 2023.

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 2022	286	162	1 136	134	276	1 994
Encaissement avance						-
Remboursement avance						-
Encaissement subvention						-
Remboursement subvention trop perçu						-
Total 2022	-	-	-	-	-	-
Encaissement avance						-
Remboursement avance						-
Encaissement subvention						-
Remboursement subvention trop perçu						-
Total 2023	-	-	-	-	-	-
Encaissement / ajustement avance					-193	-193
Remboursement avance						-
Encaissement / ajustement subvention						-
Remboursement subvention trop perçu						-
Total 2024	-	-	-	-	-193	-193
Sous-total avances remboursables	-	-	-	-	83	83
Sous-total subventions	286	162	1 136	134	-	1 718
TOTAL	286	162	1 136	134	83	1 801

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.

8.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société a bénéficié d'un montant global de 9,2 M€ au titre du crédit d'impôt recherche depuis sa création en 2006. Le crédit d'impôt recherche dégagé au titre de 2024 s'élève à 295 K€. Le CIR au titre de l'année 2023 a été reçu en octobre 2024.

(en K€)	2025	2024	2023	2022
CIR au titre 2021				1055
CIR au titre 2022			602	
CIR au titre 2023		394		
CIR au titre 2024	295			
Financement par CIR	295	394	602	1 055

8.1.4 Financement par l'emprunt

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

(en K€)	Montant nominal	Durée	Date de début	Taux	Restant dû au 31 décembre 2024
Equipement avant 2015	219			3,64%	-
Equipement	191	48 mois	20/11/2015	2,45%	-
Fonds de roulement	500	48 mois	03/04/2017	2,45%	-
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	0,75% et 2,25%	2 337
Emprunt BEI	5 000	60 mois	02/12/2022	chapitre 20.4	5 000
Financement par emprunt	17 710				14 837

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 60 mois.

Par ailleurs, la Société a émis des obligations convertibles en juillet 2015 pour un montant de 2,5 M€. 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).

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 au 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 et doit être remboursée en une seule fois en 2025, tout comme les intérêts capitalisés y afférents;

- une deuxième tranche d'un montant de 5 millions d'euros, tirée le 2 décembre 2022 par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées à l'activité, y compris sur le développement clinique des produits, et au financement de l'entreprise, qui doit être remboursée en une seule fois en 2027 tout comme les intérêts capitalisés y afférents; 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.

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. Ces engagements sont respectés au 31 décembre 2024.

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 lors de la libération de la deuxième tranche du prêt.

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 2024

ENGAGEMENTS FINANCIERS (en K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Nantissements de fonds de commerce			
Bail commercial		130	230
Engagements donnés	-	130	230
Engagements reçus	-	-	-
Engagements nets	-	130	230

Le nantissement était lié à l'emprunt BNP et le bail commercial à la location des bureaux de la Société.

8.2 Flux de trésorerie

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Résultat de l'exercice	-6 464	-7 528	-10 270
Amortissements et provisions	2 584	73	-136
Coût de l'endettement financier net	900	997	641
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	9	-	52
Capacité d'autofinancement	-2 971	-6 457	-9 712
Incidence de la variation des stocks	59	-758	-265
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	-1 604	263	4 333
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	3 754	912	-3 671
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-762	-6 041	-9 316

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2024, 2023 et 2022 se sont élevés à respectivement -762 K€, -6 041 K€ et -9 316 K€. En 2024, la capacité d'autofinancement s'améliore à nouveau et s'élève à -3,0 millions d'euros (vs. -6,5 millions d'euros en 2023) grâce à la bonne performance des ventes de produits et à la maîtrise des dépenses.

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-91	-1 229	81
Variation de périmètre	-	-42	-
Cession d'actifs financiers	-17	6	113
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-108	-1 265	194

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2024 et 2023 s'est élevée respectivement à 108 K€, 1 265 K€, et s'est révélée favorable de 194 K€ en 2022.

La Société a décidé en 2019 d'investir dans une machine de conditionnement primaire, installée dans les locaux de son partenaire Lündbeck pour le conditionnement de l'ADV7103/Sibnayaal® en vue de sa commercialisation. Un premier acompte a été versé en 2019, un second en 2020, les deux derniers en 2023. La livraison de la machine a eu lieu en 2022. Malgré les efforts consentis pour la validation de cet outil de production en 2023 et 2024 en vue de le rendre opérationnel, il s'est avéré que le pilotage de cet outil était particulièrement complexe et peu adapté à la production de Sibnayaal®, et ne permettait pas les gains de productivité attendus. Il a été décidé d'arrêter le projet.

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

8.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Au 31 décembre

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)	-	5 417	23
Actions auto-détenues	-17	-26	-17
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	42	5 000
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	-1 115	-1 200	-222
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	-1 132	4 233	4 783

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 2022, la deuxième tranche de l'emprunt BEI a été tirée pour 5 M€.

En 2023, l'augmentation du capital nette des frais s'est élevée à 5 417 K€ et correspond à l'opération de réalisée en octobre 2023 pour 5,7 M€. Les remboursements d'emprunts pour 1,2 M€ comportent les échéances du PGE, dont le remboursement a démarré début 2023.

En 2024, les remboursements du PGE se sont poursuivis.

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 2024, 2023 et 2022 la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent respectivement à 3 248 K€, 5 251 K€ et 8 322 K€, exclusivement composés de dépôts bancaires à court terme.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à respectivement -19 073 K€, -12 609 K€ et -10 498 K€ à fin 2024, 2023 et 2022.

La baisse des capitaux propres est principalement liée au résultat net déficitaire de la période :

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Capital social	2 465	2 465	1 991
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	6 628	6 628	1 684
Réserve légale	22	22	22
Report à nouveau	-21 723	-14 196	-3 925
Résultat de l'exercice	-6 464	-7 528	-10 270
Capitaux propres	-19 073	-12 609	-10 498

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

Endettement (K€)	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Dettes financières	18 187	18 321	18 541
dont emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	18 104	18 045	18 142
dont emprunts et dettes financières divers	83	276	398
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 248	5 251	8 322
Total endettement net	14 939	13 070	10 219

Les dettes financières sont essentiellement constituées d'emprunts bancaires en 2024, 2023 et 2022.

A fin 2022, l'endettement financier net à 10 219 K€ est impacté du tirage de la deuxième tranche de l'emprunt BEI pour 5 M€, et la consommation de trésorerie nécessaire à l'activité dans une continuité de stricte maîtrise des coûts.

Au 31 décembre 2023, l'endettement financier net à 13 070 K€ est impacté de la consommation maîtrisée de la trésorerie nécessaire à l'activité, compensée par le produit net de l'augmentation de capital d'octobre 2023 pour 5,4 M€.

Au 31 décembre 2024, l'endettement financier net à 14 939 K€ est impacté de la consommation toujours contenue de la trésorerie nécessaire à l'activité, atténuée par la réception de la première partie du paiement de l'accord avec Primex Pharmaceuticals AG pour 1,75 M€.

La Société, dispose d'un financement supplémentaire potentiel de 7,5 M€ (la dernière tranche 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 devra 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

Le risque de liquidité est abordé dans la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La Société a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir et ce jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2025, du fait de l'échéance à régler à la BEI, en prenant en compte la trésorerie disponible à date et le pilotage strict de celle-ci.

Compte tenu de cette situation, à la date de dépôt du présent Document d'Enregistrement Universel, la situation de trésorerie est insuffisante pour couvrir au moins les besoins opérationnels des 12 prochains mois, représentative d'une incertitude significative sur la continuité d'exploitation.

Afin de remédier à cette situation, la Société recherche des solutions de financements adaptées parmi lesquelles :

- la signature de partenariats industriels aux Etats-Unis pour son actif ADV7103,
- une levée de fonds soutenue par certains actionnaires historiques de la Société,
- la restructuration de sa dette bancaire.

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver des solutions de financement adaptées, elle pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

Les états financiers présentés n'incluent aucun ajustement de la valeur comptable des actifs et passifs qui pourrait être nécessaire si la Société n'était pas en mesure de poursuivre son exploitation.

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 :

- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes ;
- retarder le développement de ses programmes, voire de les annuler totalement.

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) est rentré en application le 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 des médicaments qu'elle commercialise. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des candidats-médicaments de la Société dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion

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.

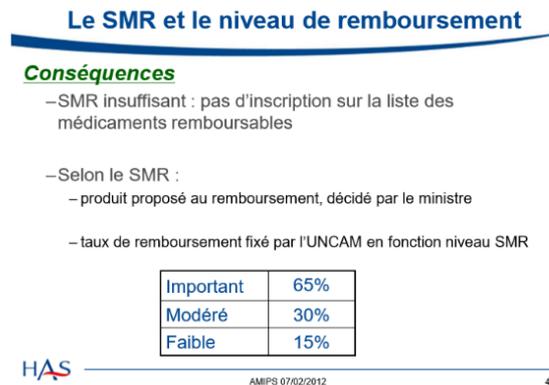
En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- 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.

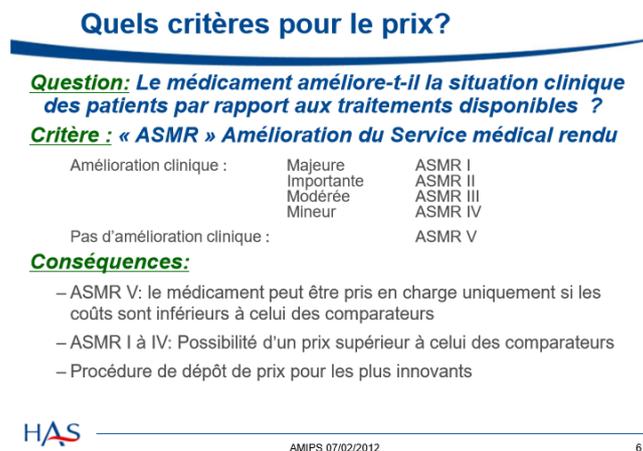
Figure 1 : SMR et niveau de remboursement en France



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 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 candidats-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 2024, la Société a poursuivi ses opérations en lien avec la commercialisation de son médicament Sibnaya[®] en Europe. Aux Etats-Unis, la Société a poursuivi ses échanges avec la FDA autour du programme cystinurie et prépare le dépôt du dossier de ADV7103 dans l'ATRd.

Pour plus d'information, voir également les notes 2 et 3.9 de l'annexe aux comptes statutaires établis selon les principes comptables français au 31 décembre 2024, figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel.

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

Les conflits en cours n'influencent pas les perspectives de la Société, qui n'a pas d'activité ni n'est pas exposée dans aucun des pays belligérants.

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 2024 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 <http://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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
<p>Monsieur Didier Laurens</p> <p>Directeur Général</p> <p>Administrateur</p>	<p>Date de début mandat en tant que Directeur Général 3 mai 2021</p> <p>Date de début mandat en tant qu'administrateur : 9 juin 2022</p> <p>Date de fin de mandat en tant que Directeur Général : durée illimitée¹</p> <p>Date de fin de mandat en tant qu'administrateur : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. (Le renouvellement du mandat sera proposé à l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.)</p>	<p>Mandats en cours : Néant</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant</p>	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Non

¹ A la suite de la modification des statuts décidée par l'Assemblée Générale Mixte du 8 juin 2022, la durée du mandat du Directeur Général est désormais fixée librement par le Conseil d'administration lequel a décidé le retour à une durée illimitée comme initialement fixée.

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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
Monsieur Laurent Cassedanne Directeur Général Délégué Pharmacien responsable	Date de début mandat : 1 ^{er} septembre 2021 Durée du mandat : durée du mandat de Monsieur Didier Laurens	Mandats en cours : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Ipsen : Pharmacien Responsable Intérimaire	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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
<p>Monsieur Philippe Boucheron</p> <p>Président du Conseil d'Administration</p> <p>Administrateur</p>	<p>Date de nomination en tant qu'administrateur et Président du Conseil d'Administration : 9 juin 2022</p> <p>Date du dernier renouvellement : 8 juin 2023</p> <p>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 2025</p>	<p>Mandats en cours en qualité de représentant permanent de BPI France Investissement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gamamabs Pharma : administrateur - Ademtech : Membre du conseil de surveillance - CorWave : administrateur - NH TherAguix : administrateur - Uromems : administrateur <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>représentant permanent de BPI France Investissement, administrateur de la Société Advicenne</p>	Non	Voir section 12.1.4 du Document d'Enregistrement Universel	Comité des nominations et des rémunérations (Président)
<p>Monsieur Thibaut Roulon</p> <p>Représentant de BPI France Investissement</p>	<p>Date de 1ère nomination : 9 juin 2022</p> <p>Date du dernier renouvellement : 8 juin 2023</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire</p>	<p>Mandats en cours</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - NH TherAguix : administrateur - NousCom AG (société Suisse) : membre du Conseil d'Administration 	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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
	annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025	<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 - Step pharma SAS : membre du comité de surveillance <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gensight Biologics** : censeur représentant BPI France Investissement - Poxel : censeur 			
Madame Charlotte Sibley Administrateur	Date de 1ère nomination : 20 septembre 2018 Date du dernier renouvellement : 8 juin 2023 Date de fin de mandat : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire	<p>Mandats en cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fort Hill Co, Inc : président du conseil d'administration - Sibley Associates, LLC : président 	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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
	annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025	<p>- Neonur, LLC : membre de l'Advisory Board</p> <p>- Raven Biomaterials, LLC : membre de l'Advisory Board- Galileo Analytics : membre du conseil de surveillance</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <p>- Mendelssohn Chorus of Philadelphia : président du conseil d'administration</p> <p>- Valued solutions : membre du conseil de surveillance</p> <p>- Taconic Biosciences : président du <i>Nominating/Governance committee</i></p>			

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 de la Société au cours des 5 dernières années	Indépendance ⁽¹⁾	Expérience et expertise apportées	Présence en comité
<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 : 8 juin 2023</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 2025</p>	<p>Mandats en cours :</p> <p><i>A titre personnel :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Promontoires : président - Saul Fondation for Progress : président - Cemag Invest SAS : président - Société Altavia : administrateur - Altavia France : administrateur - Novinvest SARL : gérante <p><i>En qualité de représentant de Cemag Invest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aryballe Technologies SA: administrateur - Diabeloop : administrateur - Wandercraft SAS: administrateur - OSO-AI SAS : administrateur - Avicenna-AI : administrateur <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faber Novel SAS: 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>

* 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.

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

12.1.1.2 Censeurs

D'autre part, exerce les fonctions de censeur :

Monsieur André Ulmann

lequel a été nommé par l'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022 pour une durée de trois années dont le mandat arrivera à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024, étant précisé qu'il sera proposé lors de ladite assemblée, le renouvellement de son mandat pour une nouvelle période de 3 années, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2027.

12.1.1.3 Changements intervenus en 2024

Néant.

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, 59 ans

	<p>Didier a rejoint Advicenne en tant que directeur financier. en mai 2021 et a ensuite assumé le rôle de DG.</p> <p>Didier possède une vaste expérience dans les secteurs de la finance et de la santé, ayant précédemment occupé le poste de directeur financier et d'analyste financier spécialisé dans les secteurs pharma / biotech. Il était auparavant directeur financier d'Ecential Robotics, une société privée de technologie médicale qui commercialise des solutions robotiques pour la chirurgie de la colonne vertébrale.</p> <p>Auparavant, il a occupé le poste de directeur financier de Pixium Vision (Euronext Paris : ALPIX), directeur financier par intérim de Korian (Euronext Paris : KORI) après en avoir été le directeur des financements, de la trésorerie et des relations investisseurs. De 1999 à 2013, Didier a été analyste financier spécialisé dans le secteur de la santé chez Oddo BHF et Société Générale. Il a également géré la recherche sur les actions de moyenne capitalisation de ces deux banques et a participé à de nombreuses introductions en bourse dans le domaine de la santé.</p> <p>Didier est titulaire d'un doctorat en pharmacie (PARIS XI), d'un diplôme d'études supérieures en pharmacie galénique et est diplômé de la Société Française des Analystes Financiers (CIIA / SFAF).</p>
---	---

Monsieur Laurent Cassedanne – Directeur Général Délégué et pharmacien responsable, de nationalité française, 56 ans

	<p>Laurent a rejoint l'équipe Advicenne en tant que Directeur Qualité en juillet et Pharmacien Responsable depuis septembre 2021. Il a pris la responsabilité des Affaires Réglementaires courant 2024.</p> <p>Laurent possède une large expérience dans le domaine de la qualité pharmaceutique, comme Directeur Assurance Qualité chez GSK (1999-2011) et Directeur de l'audit qualité monde chez Ipsen (2011-2016). De 2017 à 2019, il a été Sénior Vice-Président Qualité chez DBV Technologies. Plus récemment, il a été consultant qualité chez Curium Cis Bio et Directeur Qualité Plasma, Fournisseurs et CMOs au LFB.</p> <p>Laurent est titulaire d'un doctorat en pharmacie de l'Université Paris XI.</p>
---	--

Conseil d'Administration

Monsieur Philippe Boucheron, Président du Conseil d'Administration et administrateur, de nationalité française, 58 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, représentant permanent de BPI France Investissement, de nationalité française, 48 ans



Thibaut Roulon est ingénieur de l'Ecole Centrale de Paris et Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie. Il a débuté sa carrière comme chercheur dans une société de biotechnologie américaine développant des immunothérapies anticancéreuses.

En 2005, il a rejoint Bioam Gestion, une société réalisant des investissements de capital-risque dans le domaine des sciences de la vie. En 2010, Bioam a été acquise par Bpifrance (anciennement CDC Entreprises).

Chez Bpifrance, il est responsable d'investissements dans des sociétés du secteur des sciences de la vie (amorçage, capital-risque, sociétés

cotées), pour différents fonds, dont InnoBio et InnoBio 2.

Madame Charlotte Sibley, administrateur, de nationalité américaine, 78 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).

Madame Catherine Dunand, représentant permanent de Cemag Invest, administrateur, de nationalité française, 63 ans



Catherine Dunand est diplômée de l'Ecole 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 membre 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.

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

Messieurs André Ulmann, Philippe Boucheron, Thibaut Roulon, 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 Didier Laurens et Laurent Cassedanne ne sont pas directement actionnaires mais sont titulaires d'actions gratuites 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, potentiel ou futur 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, pour des raisons de bonne gouvernance pour séparer le pouvoir exécutif de la Société de celui de surveillance et de contrôle.

Monsieur Philippe Boucheron exerce les fonctions de Président du Conseil d'Administration depuis le 9 juin 2022. Les fonctions de Directeur Général sont exercées depuis le 3 mai 2021 par Monsieur Didier Laurens.

Les fonctions de Directeur Général Délégué (et de pharmacien responsable) sont exercées par Monsieur Laurent Cassedanne depuis le 1^{er} septembre 2021.

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

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 de la Société

	Exercice 2023	Exercice 2024
Philippe Boucheron ⁽¹⁾ – Président du Conseil d'Administration (à partir du 9 juin 2022)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	0	0
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	0	0
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	0
Total	0	0

⁽¹⁾ Monsieur Philippe Boucheron a été nommé en qualité de Président du Conseil d'Administration par décision du Conseil d'Administration en date du 9 juin 2022. Il était auparavant représentant de BPI France Investissement, administrateur.

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

	Exercice 2023	Exercice 2024
Didier Laurens - Directeur Général ⁽¹⁾		
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice ⁽²⁾	267 987 €	264 917 €
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	332 400 €
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	N/A	N/A
Total	267 987 €	597 317 €

⁽¹⁾ Monsieur Didier Laurens a été nommé Directeur Général de la Société le 3 mai 2021.

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

	Exercice 2023	Exercice 2024
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	175 304 €	181 356 €
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	0 €	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	77 560 €
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0	N/A
Total	175 304 €	258 916 €

⁽¹⁾ Monsieur Laurent Cassedanne a été 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.

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social (hors administrateurs) (montants bruts)

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2024, 2023 et 2022 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2022		Exercice 2023		Exercice 2024	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Philippe Boucheron – Président du Conseil d’Administration (à partir du 9 juin 2022) ⁽³⁾						
Rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
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 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	N/A	N/A

⁽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.

⁽³⁾ Monsieur Philippe Boucheron a été nommé en qualité de Président du Conseil d’Administration par décision du Conseil d’Administration en date du 9 juin 2022. Il était auparavant représentant de BPI France Investissement, administrateur.

	Exercice 2022		Exercice 2023		Exercice 2024	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Didier Laurens – Directeur Général ⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	190 000 €	191 058 €	203 347 €	203 347 €	203 177€	203 177 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	21 841 €	21 841 €	64 640 €	64 640 €	61 740 €	61 740 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	332 400 €	0 €
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	211 841 €	212 899 €	267 987 €	267 987 €	597 317 €	264 917 €

(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. Cette rémunération a été portée à 164 000 euros annuels au titre de l'exercice 2023. Cette rémunération a été portée à 173.040 euros annuels au titre de l'exercice 2024. 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, ce qui a été confirmé par le Conseil d'Administration du 8 juin 2023.

(5) La part variable de la rémunération de Monsieur Didier Laurens au titre de son contrat de travail peut représenter jusqu'à 50 % 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. Ce pourcentage fixé à 40 % au titre de l'exercice 2022 a été porté à 45 % à compter de l'exercice 2023 et représente 50 % depuis le 1^{er} janvier 2024. En ce qui concerne l'exercice clos le 31 décembre 2022, le pourcentage de réalisation des objectifs avait été fixé à 101% au regard des réalisations de la Société au titre de la part variable applicable à l'ensemble de l'équipe de la direction. En ce qui concerne l'exercice clos le 31 décembre 2023, le pourcentage de réalisation des objectifs a été fixé à 45% au regard des réalisations de la Société au titre de la part variable applicable à l'ensemble de l'équipe de la direction. Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024, le pourcentage de réalisation des objectifs a été fixé à 65 % au regard des réalisations de la Société au titre de la part variable applicable à l'ensemble de l'équipe de direction.

	Exercice 2022		Exercice 2023		Exercice 2024	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	140 000 € ⁽⁴⁾	140 827 € ⁽⁴⁾	147 248 €	147 248 €	153 132 €	153 132 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	12 740 €	12 740 €	28 056 €	28 056 €	28 224 €	28 224 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	77 560 €	0 €
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	152 740 €	153 567 €	175 304 €	175 304 €	258 916 €	181 356 €

⁽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⁾ 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.

⁽⁵⁾ Part variable exclusivement au titre du contrat de travail, pouvant représenter jusqu'à 20 % de sa rémunération annuelle brute. En ce qui concerne l'exercice clos le 31 décembre 2022, le pourcentage de réalisation des objectifs corporate a été fixé à 101 % au regard des réalisations de la Société. Au titre de l'exercice 2023, le pourcentage de réalisation des objectifs a été fixé à 45% au regard des réalisations de la Société au titre de la part variable applicable à l'ensemble de l'équipe de la direction. En ce qui concerne l'exercice clos le 31 décembre 2024, le pourcentage de réalisation des objectifs corporate a été fixé à 65% au regard des réalisation de la Société.

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 2022		Montants versés au cours de l'exercice 2023		Montants versés au cours de l'exercice 2024	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur Philippe Boucheron – Président du Conseil d'Administration, administrateur (à partir du 9 juin 2022)*						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	0	0
Autres rémunérations	-	-	-	-	0	0
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽⁴⁾	-	-	-	-	0	0
Madame Charlotte Sibley , administratrice indépendante*						
Rémunérations (fixe, variable) ⁽⁵⁾	25 000 €	16 000 €	22 500 €	22 500 €	22 500 €	22 500 €
Autres rémunérations	-	-	-	-	0	0
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice ⁽⁴⁾	-	-	-	-	0	0
Monsieur Thibaut Roulon , représentant de BPI France Investissement, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	0	0
Autres rémunérations	-	-	-	-	0	0
Madame Catherine Dunand , représentant de CEMAG Invest, administrateur						
Rémunérations (fixe, variable)	-	-	-	-	0	0
Autres rémunérations	-	-	-	-	0	0

(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) Madame Charlotte Sibley a bénéficié d'une attribution de BSPCE dits « BPSCE 2021 Administrateurs » décidée par le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021 à hauteur de 10 000 BSPCE Administrateurs. Pour plus de détail, voir le tableau figurant à la section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

(5) Le Conseil d'Administration du 3 décembre 2021 a fixé 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 2024 à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du groupe.

Néant.

Tableau n° 5 : BSA, BSPCE ou options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice clos le 31 décembre 2024 par chaque dirigeant mandataire social.

Néant.

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social ⁽¹⁾

Nom du dirigeant	Numéro et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance	
Didier Laurens – Directeur Général ⁽²⁾	AGA 2024-1 de Performance	200.000	18/09/2025	18/09/2026	Oui ⁽¹⁾	
	AGM du 14 mai 2024					
	CA du 18 septembre 2024	AGA 2024-2	100.000	18/09/2025	18/09/2026	Non
	AGM du 14 mai 2024					
CA du 18 septembre 2024						

(1) Une attribution de 70.000 AGA 2024-2 au profit de Monsieur Laurent Cassedanne, Directeur Général Délégué, a été décidée au titre de son contrat de travail.

(2) L'attribution définitive des actions gratuites est soumise à des quatre conditions de performance définies de nature qualitative, qui sont liées au processus réglementaire des produits développées par la Société, à la stratégie commerciale et en relation avec la visibilité financière de la Société. Deux des quatre conditions de performance représentent 30 % de l'attribution et les deux autres 20 % de l'attribution. La date limite de réalisation de ces conditions de performance est fixée le 18 septembre 2025 à l'exception d'une condition de performance représentant 20 % dont la date de réalisation est fixée le 30 juin 2025. A ce jour, une seule d'entre elles est satisfaite correspondant à un pourcentage de 20 %.

(3) Monsieur Didier Laurens devra conserver 20% des actions gratuites attribuées, au titre de son mandat de Directeur Général, au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

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 ou actions gratuites attribués aux 10 premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	BSPCE 2017	BSPCE 2018	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Nombres de BSPCE attribués par la Société, aux dix salariés non-mandataires sociaux de la Société, en cours de validité au 31 décembre 2024	0	40.000	0	45 000	66.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des BSPCE au 31 décembre 2024	0	40.000	0	45 000	66.0005
Prix de souscription d'une action (en euros)	7,54	11,74	14,03	7,24	8,47
Nombre de BSPCE exercés au cours du dernier exercice clos le 31 décembre 2024	0	0	0	0	0

	AGA 2024-1 de Performance	AGA 2024-2
Nombres d'actions gratuites attribués par la Société, aux dix salariés non-mandataires sociaux de la Société, en cours de validité au 31 décembre 2024	0	215.000
Nombre total d'actions pouvant être attribuées au 31 décembre 2024	0	215.000
Valeur de l'action (au 31.12.2024) (en euros) ¹	0 €	238.220 €
Nombre total d'actions gratuites définitivement attribuées au cours du dernier exercice clos le 31 décembre 2024	0	0

¹ Cette valeur est celle évaluée par un actuaire indépendant au 31 décembre 2024, étant précisé que la valeur d'attribution définitive des actions attribuées gratuitement ne pourra être déterminée qu'au moment du transfert de propriété à l'issue de la Période d'Acquisition.

Détail des rangs d'attribution au profit des 10 salariés ayant bénéficié d'une attribution d'actions gratuites au cours du dernier exercice clos le 31 décembre 2024		
Rang 1 à 4		entre 70 000 et 5 000
Nombre total d'actions gratuites attribuées à des cadres au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2024		210.000
Nombre total d'actions gratuites attribuées à des non-cadres au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2024		5.000

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

Attributions gratuites d'actions	Plan AGA 2024-1 de Performance ⁽¹⁾	Plan AGA 2024-2
Date d'Assemblée	14/05/2024	14/05/2024
Dates des Conseils d'administration	18/09/2024	18/09/2024
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont :	200 000	315 000
Mandataires sociaux	200 000	100 000
Didier Laurens ⁽²⁾	200 000	100 000
Laurent Cassedanne ⁽³⁾	0	0
Date d'acquisition des actions	18/09/2025	18/09/2025
Date de fin de période de conservation	18/09/2026	18/09/2026
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice (au 31 décembre 2024)	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes à la date du présent document	0	0

- (1) L'attribution définitive des AGA 2024-1 de Performance est soumise à des conditions de performances non cumulatives. Le Conseil d'administration du 18 septembre 2024 a décidé que l'acquisition des actions gratuites attribuées sera scindée en quatre tranches distinctes (cf. tableau n°6 ci-avant).
- (2) Monsieur Didier Laurens devra conserver 20% des actions gratuites attribuées, au titre de son mandat de Directeur Général, au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.
- (3) Les 70.000 actions gratuites attribuées à Monsieur Laurent Cassedanne l'ont été au titre de son contrat de travail.

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
Philippe Boucheron – Président du Conseil d'Administration		X		X		X		X
Date début mandat :	9 juin 2022							
Renouvellement :	8 juin 2023							
Fin mandat :	A l'issue de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.							
Didier Laurens – Directeur Général	X ⁽¹⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	3 mai 2021							
Fin mandat :	Durée illimitée							
Laurent Cassedanne – Directeur Général délégué	X ⁽³⁾			X		X	X ⁽⁴⁾	
Date début mandat :	1 ^{er} septembre 2021							
Fin mandat :	Fin du mandat du Directeur Général							

(1) Contrat de travail en tant que Directeur Administratif et Financier. Le Conseil d'Administration du 8 juin 2023 a confirmé le cumul du contrat de travail avec l'exercice du mandat social.

(2) 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.

- (3) *Contrat de travail de Directeur Assurance Qualité conclu le 12 juillet 2021 que ce dernier cumule avec son mandat social de Directeur Général délégué.*
- (4) *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 3.14 de l'annexe aux comptes sociaux établis selon les principes comptables français pour l'exercice clos le 31 décembre 2024 figurant à la section 18.1 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

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 exercés par des hommes et 3 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

Jusqu'au 7 juillet 2022 - date de la constatation de la démission de Madame Hege Hellstrom de ses fonctions d'administrateur par le Conseil d'Administration -, la Société était en conformité avec la recommandation R3 du Code MiddleNext concernant le nombre d'administrateurs indépendants, lequel doit être au moins égal à deux.

Depuis le 7 juillet 2022, le Conseil d'administration ne comportant plus qu'un administrateur indépendant, à savoir Madame Charlotte Sibley, la Société n'est plus en conformité avec la recommandation R3 du Code MiddleNext.

La Société entend se mettre en conformité avec la recommandation R3 du Code MiddleNext dès que possible.

Lors de sa réunion du 27 mars 2025, 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 l'administrateur indépendant, à savoir :

Critères d'indépendance du Code MiddleNext	Charlotte Sibley	Bpifrance Investissement	CEMAG Invest	Didier Laurens	Philippe Boucheron
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	conforme	conforme	Non conforme (Directeur Général et salarié)	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	conforme	conforme
Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droits de vote significatifs	conforme	non conforme	non 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	conforme	non conforme
Ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
Conclusion	Indépendant	Non indépendant	Non indépendant	Non indépendant	Non indépendant

Par ailleurs il n'existe aucune relation d'affaires entre Madame Charlotte Sibley et la Société.

14.1.1.4 Déontologie des Administrateurs

Le règlement intérieur, adopté par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 29 septembre 2017 et modifié lors de sa réunion du 29 novembre 2022 à la suite du transfert de la Société sur Euronext Growth Paris, 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) un devoir d'expression, (v) une obligation de non concurrence et (vi) 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.

Ce dernier sera modifié après l'Assemblée Générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024 qui supprimera ces restrictions figurant dans les statuts de la Société.

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 en particulier sa stratégie et veiller à leur mise en œuvre conformément à son intérêt social en prenant en considération les enjeux sociaux et environnementaux de son activité. 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 visées aux articles L. 225-38 et suivants du code de commerce.
- proposer à l'Assemblée Générale la désignation des Commissaires aux comptes.
- arrêter le rapport du Conseil sur le gouvernement d'entreprise.

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 2024, le Conseil d'Administration de la Société s'est réuni 6 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 2 fois.

14.1.2.5 Autoévaluation du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration a procédé à une évaluation de ses travaux conformément à la onzième recommandation du Code MiddleNext. À cet effet, il a été adressé à chaque administrateur une fiche d'évaluation. Un point a ensuite été consacré à cette auto-évaluation lors de la réunion du Conseil d'Administration qui s'est tenue le 27 mars 2025 s'agissant de l'année 2024.

Il ressort de cette évaluation que le mode de fonctionnement du Conseil d'Administration de la Société est satisfaisant, voire très satisfaisant, en ce qui concerne la composition, l'organisation et le fonctionnement du Conseil d'Administration, l'expression des opinions divergentes, la qualité des échanges, l'information et la rémunération des administrateurs ainsi que le fonctionnement des différents Comités. De plus, le process de prise de décision est satisfaisant/très satisfaisant et les mesures mises en œuvre pour prévenir les délits d'initiés sont appropriées. Le rôle du Comité d'Audit dans l'identification des risques est également noté. Les membres du Conseil d'administration estiment que le Conseil d'administration consacre désormais le temps nécessaire à discuter de la stratégie de la Société.

Les administrateurs ont également évoqué les points d'amélioration suivants :

- l'initiation d'une réflexion en vue d'élargir le Conseil d'Administration pour intégrer à minima un nouvel administrateur indépendant disposant d'une expérience en matière transactionnel et/ou d'une expérience dans la commercialisation de produits pharmaceutiques dans des indications orphelines (ce point avait déjà été noté en 2022 et en 2023) ;
- une amélioration sur la formation des administrateurs ;
- une réflexion pour permettre une meilleure rémunération des administrateurs indépendants au regard des pratiques de marché lorsque la situation financière de la Société le permettra.

14.1.2.6 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.

A l'occasion de l'évaluation du Conseil d'Administration, il a été procédé à une évaluation des Comités également (se référer à la section 14.1.2.5 du Document d'Enregistrement Universel).

Les dispositions concernant ces Comités sont présentées à la section 14.3 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.

14.1.5 Censeurs

Le collège de censeurs étudie les questions que le Conseil d'Administration ou son Président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

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 n'est liée à aucun membre de ses organes d'administration et de direction au titre de contrats de service.

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 et modifié par le Conseil d'Administration du 29 novembre 2022 à la suite du transfert de la Société sur Euronext Growth Paris.

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 désignés par le Conseil d'Administration, après avis du comité des nominations et des rémunérations, parmi ses membres. Au moins, un des membres doit posséder des compétences particulières en matière financière, comptable ou de contrôle légal des comptes et être indépendant, pour répondre aux recommandations du Code Middenext auquel entend se référer la Société.

Conformément au Code Middenext, 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. Tout membre du comité d'audit peut également renoncer à ses fonctions, sans avoir à motiver sa décision.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité d'audit sont :

- Cemag Invest, président, représentée par Catherine Dunand et
- BPI France Investissement, représentée par Thibaut Roulon.

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.

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.

Le comité délibère en présence (physiquement ou par conférence téléphonique ou visio conférence) d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants.

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 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 2024, le comité d'audit s'est réuni 2 fois avec un taux de participation de 100%, les 21 mars et 11 septembre.

14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations

La Société a mis en place, par décision du 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 et modifié par le Conseil d'Administration du 29 novembre 2022 à la suite du transfert de la Société sur Euronext Growth Paris.

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, dont au moins un membre indépendant, 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 coïncide avec celle 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.

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. Tout membre du comité des nominations et des rémunérations peut également renoncer à ses fonctions, sans avoir à motiver sa décision.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les membres du comité des nominations et des rémunérations sont :

- Philippe Boucheron, président
- Cemag Invest, représentée par 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 Middlenext;
 - d'établir un plan de succession des dirigeants de la Société et d'assister le Conseil d'Administration dans le choix et l'évaluation des membres du Conseil d'Administration ;
 - d'examiner les couvertures d'assurance mises en place par la Société en matière de responsabilité civile des mandataires sociaux ;

- 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 de la rémunération des administrateurs 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 ;
 - d'examiner toute question relative à la politique mise en place par la Société concernant l'équilibre hommes-femmes et l'équité et faire toute proposition ;
 - 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 cinq 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. Les membres du comité peuvent proposer des points à l'ordre du jour.

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.

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

Le comité délibère en présence (physiquement ou par conférence téléphonique ou visio conférence) d'au moins la moitié de ses membres.

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants.

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

Le comité des nominations et des rémunérations peut demander au président du Conseil d'Administration à bénéficier de l'assistance de tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour. Le président du comité ou le président de séance attire l'attention de toute personne participant aux débats sur les obligations de confidentialité qui lui incombent.

Le comité peut demander à se faire assister du conseil de prestataires extérieurs, ces prestations devant au préalable être approuvées par le Conseil d'administration.

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 2024, le comité s'est réuni 2 fois avec un taux de participation de 100%, les 24 janvier et 17 septembre .

14.4 Gouvernement d'entreprise

La Société a désigné le Code Middlenext comme code de référence, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code Middlednext, étant précisé que la Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble de ces recommandations.

Recommandations du Code Middlednext	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⁾
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X ⁽⁵⁾		
R10 : Choix de chaque membre du conseil	X		
R11 : Durée des mandats des membres du conseil			X ⁽⁶⁾
R12 : Rémunération des membres du conseil	X		
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X ⁽⁷⁾		
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 ⁽⁸⁾		
R19 : Indemnités de départ	X		
R20 : Régimes de retraite supplémentaires	X		

Recommandations du Code Middlednext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X ⁽⁹⁾	
R22 : Revue des points de vigilance	X		

⁽¹⁾ A la date du présent rapport, le Conseil d'Administration estime qu'il dispose en la personne de Charlotte Sibley d'un membre indépendant au sens des dispositions du Code Middlednext. La Société entend élargir la composition de son Conseil d'Administration à terme à d'autres administrateurs indépendants, notamment à l'effet de prendre la présidence du Conseil d'Administration et d'intégrer le comité d'audit.

⁽²⁾ La Société entend étudier la mise en place d'un plan de formation triennal, étant toutefois rappelé que le Conseil d'Administration ne comporte que cinq administrateurs dont un seul administrateur indépendant.

⁽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 étudiera 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⁾ La Société a procédé à une revue du règlement intérieur du Conseil d'Administration et des comités lors de sa réunion du 29 novembre 2022. Ce dernier sera modifié à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

⁽⁶⁾ L'échelonnement du renouvellement des mandats des administrateurs ne pourra pas se faire dans l'immédiat dans la mesure où la quasi-totalité des administrateurs actuels ont vu leur mandat renouvelé au cours de l'année 2023. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'Assemblée Générale arrêtant les comptes de l'exercice 2025. La Société envisageant d'élargir la composition de son Conseil d'administration à l'effet d'accueillir de nouveaux administrateurs indépendants, la question du rééchelonnement sera examinée une fois la composition du Conseil d'administration stabilisée.

⁽⁷⁾ En vue de se conformer à la recommandation R13 du code Middlednext, le Conseil d'Administration a procédé à son autoévaluation lors de sa réunion du 27 mars 2025. Se référer au 14.1.2.5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

⁽⁸⁾ 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.

⁽⁹⁾ L'attribution dont a bénéficié Monsieur Didier Laurens en septembre 2024 est soumise à conditions de performance (dont la durée de réalisation a été fixée au plus d'une année). La fixation de la durée de réalisation des objectifs de performance sur une durée d'une année s'inscrit dans la volonté de motiver la direction dans la mesure où les BSPCE attribués en décembre 2021 et auxquels il a été renoncé n'étaient pas exerçables au regard de leur prix d'exercice. L'attribution définitive des actions gratuites attribuées est assortie 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

Néant.

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

Aucune nouvelle convention n'a été conclue au cours de l'exercice écoulé.

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

Conformément aux dispositions de l'article L.225-197-1 du Code de commerce, le nombre d'actions attribuées aux mandataires sociaux que ces derniers devront conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions a été fixé par le Conseil d'administration à 20 % des actions définitivement attribuées aux mandataires sociaux.

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 27 mars 2025

15. SALARIES

15.1 Ressources humaines

Au 31 décembre 2024, la Société comptait 13 salariés. Elle en comptait 21 au 31 décembre 2023 contre 19 au 31 décembre 2022 et un effectif moyen de 21 salariés en 2024 contre un effectif moyen de 20 salariés sur l'exercice 2023.

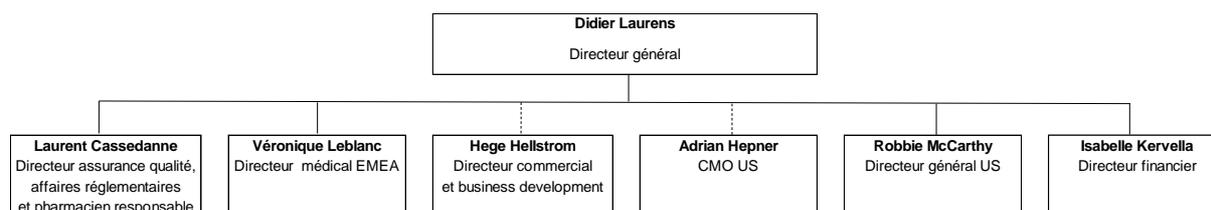
A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société emploie 12 salariés.

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 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Cadres	12	18	18
Agents de maîtrise	1	2	1
Employés			
Effectif	13	20	19

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
R&D	3	3	4
M&S	-	1	
QA & Reg Aff.	3	6	6
CMC	3	4	4
G&A	4	6	5
Effectif	13	20	19

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 juillet 2024. Au 31 décembre 2024, la titulaire est Laure Chidler. 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	
Philippe Boucheron	Président du conseil d'administration	0	0%	Néant.
Didier Laurens	Directeur Général et administrateur	0	0%	Un total de 300.000 actions potentielles à provenir de l'attribution définitive de 200.000 AGA 2024-1 de Performance et de 100.000 AGA 2024-2 (attribution du 18 septembre 2024)
Laurent Cassedanne	Directeur Général délégué	0	0%	Un total de 70.000 actions potentielles à provenir de l'attribution définitive de 70.000 AGA 2024-2 (attribution du 18 septembre 2024) ⁽¹⁾

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
BPI France Investissement ⁸	Administrateur	2.664.505	21,6%	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)
Cemag Invest, représentée par Catherine Dunand	Administrateur	2.217.928	18,0%	Néant.
Catherine Dunand ⁹	Néant	41.493	0,3%	Néant.

(1) Au titre de sa qualité de salarié.

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 7%, sur une base pleinement diluée au 31 décembre 2024.

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.

⁸ Au travers du FCPI Innobio et du FPS Innovation 1 dont elle est la société de gestion.

⁹ Au travers de Promontoires, société qu'elle détient et dont elle est la Présidente.

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 2024 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2024 sur une base diluée							
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote ⁽¹⁾	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽¹⁾	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 AGA 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, BSA et AGA en circulation	DDV théoriques	% du capital post-exercice des BSPCE, BSA et AGA en circulation	% des droits de vote post-exercice des BSPCE, BSA et AGA en circulation
Dédier Laurens*	-	0,00%	-	0,00%	-	-	300 000	300 000	300 000	-	2,26%	0,00%
Laurent Cassedanne	-	0,00%	-	0,00%	-	-	70 000	70 000	70 000	-	0,53%	0,00%
Total dirigeants mandataires sociaux	-	0,00%	-	0,00%	-	-	370 000	370 000	370 000	-	2,79%	0,00%
Salariés, consultants et membres de comités	-	0,00%	-	0,00%	136 000	235 000	145 000	516 000	516 000	136 000	3,89%	0,89%
Bpifrance Investissement (5) ⁽²⁾	2 664 505	21,62%	3 990 073	26,59%	-	-	-	-	2 664 505	3 990 073	20,07%	26,24%
Cemag Invest ⁽³⁾	2 217 928	18,00%	2 983 574	19,88%	-	-	-	-	2 217 928	2 983 574	16,71%	19,62%
Charlotte Sibley ⁽⁴⁾	-	0,00%	-	0,00%	25 000	-	-	25 000	25 000	25 000	0,19%	0,16%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	4 882 433	39,62%	6 973 647	46,47%	25 000	-	-	25 000	4 907 433	6 998 647	36,97%	46,02%
Irdi Soridec Gestion (4)	435 511	3,53%	435 511	2,90%	-	-	-	-	435 511	435 511	3,28%	2,86%
Autre flottant	6 954 041	56,43%	7 545 584	50,28%	40 000	-	-	40 000	6 994 041	7 585 584	52,69%	49,88%
Total flottant	7 389 552	59,96%	7 981 095	53,18%	40 000	-	-	40 000	7 429 552	8 021 095	55,97%	52,74%
Autodetention	51 686	0,42%	51 686	0,34%	-	-	-	-	51 686	51 686	0,39%	0,34%
TOTAL	12 323 671	100,00%	15 006 428	100,00%	201 000	235 000	515 000	951 000	13 274 671	15 207 428	100,00%	100,00%

* Administrateur de la Société au 31/12/2024.

- (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, des BSA et des actions gratuites définitivement attribuées exercé (pour rappel, tous les BSA ont été exercés).
- (3) A compter du 2ème anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double.
- (4) Au travers des fonds dont elle est la société de gestion.
- (5) Au travers du FCPI Innobio et du FPS Innovation 1 dont elle est la société de gestion.

Le tableau sur l'évolution de la répartition du capital de la Société sur les trois derniers exercices figure à la section 19.1.7.2 du Document d'Enregistrement Universel.

16.2 Existence de droits de vote différents

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé que les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins bénéficient 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 Charlotte Sibley membre indépendant au sein de son Conseil

d'Administration, de la procédure des conventions réglementées et des dispositions du règlement intérieur relatives à la prévention des conflits d'intérêts et au respect de l'obligation de loyauté, 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). Le Conseil d'Administration procède à une revue annuelle des conventions réglementées.

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 2022 et 2023 sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2022 et 2023 figurants respectivement aux sections 17.2 du Document d'Enregistrement Universel 2022 et du Document d'Enregistrement Universel 2023.

Les conventions réglementées pour l'exercice 2024 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.

KPMG SA
Tour Egho
2 avenue Gambetta
92400 Courbevoie
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Versailles et du Centre

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
Commissaire au 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 2024

KPMG SA
51 Rue de Saint-Cyr – CS 60409
69338 LYON CEDEX 9
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Versailles et du Centre

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
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 2024

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.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées et conclues au cours de l'exercice écoulé

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

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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

Fait à Paris La Défense et Paris, le 27 mars 2025

Les commissaires aux comptes

KPMG SA



Cédric ADENS
Associé

implid Audit



Anne-Béatrice MONTOYA-TRUCHI
Associée

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 principes comptables français pour les exercices clos le 31 décembre 2024, le 31 décembre 2023 et le 31 décembre 2022

18.1.1 Compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT FR GAAP (en milliers d'euros)	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Chiffre d'affaires	4 973	4 458	3 715
Production immobilisée	-	514	
Autres produits d'exploitation	752	1 250	479
Total des produits d'exploitation	5 725	6 221	4 194
Achats de marchandises	906	811	849
Variation de stock	-22	57	-182
Achats de matières et autres approvisionnements	863	1 205	532
Autres achats et charges externes	4 402	5 117	7 899
Impôts, taxes et versements assimilés	3 093	1 805	1 788
Salaires et traitements	1 864	2 388	2 302
Charges sociales du personnel	882	966	1 031
Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	2 721	222	218
Autres charges	75	126	39
Total des charges d'exploitation	14 784	12 696	14 476
RESULTAT D'EXPLOITATION	-9 057	-6 473	-10 282
Produits financiers de participations	-	10	171
Autres intérêts et produits assimilés	35	31	0
Différences positives de change	2	2	494
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	96	70	51
Total des produits financiers	133	112	717
Intérêts et charges assimilées	1 283	1 340	755
Différences négatives de change	13	31	347
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	102	127	152
Total des charges financières	1 398	1 498	1 254
RES ULTAT FINANCIER	-1 266	-1 386	-537
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	-10 323	-7 859	-10 819
Total des produits exceptionnels	3 500	9	1
Total des charges exceptionnelles	11	1	54
RESULTAT EXCEPTIONNEL	3 489	8	-53
Impôts sur les bénéfices	-372	-324	-602
RESULTAT DE L'EXERCICE	-6 464	-7 528	-10 270

18.1.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Immobilisations incorporelles	302	275	135
Immobilisations corporelles	226	2 672	1 616
Immobilisations financières	173	179	242
Total actif immobilisé	701	3 126	1 992
Stocks	1 682	1 741	982
Clients et comptes rattachés	3 190	1 557	1 088
Autres créances	544	549	1 243
VMP	-	1 001	1 000
Disponibilités	3 248	4 251	7 321
Charges constatées d'avance	142	165	204
Total actif circulant	8 806	9 264	11 838
TOTAL ACTIF	9 507	12 389	13 831

18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Capital social	2 465	2 465	1 991
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	6 628	6 628	1 684
Réserve légale	22	22	22
Report à nouveau	-21 723	-14 196	-3 925
Résultat de l'exercice	-6 464	-7 528	-10 270
Capitaux propres	-19 073	-12 609	-10 498
Provisions pour risques	1 686	1 686	1 712
Provisions pour charges	32	28	37
Total des provisions	1 718	1 714	1 749
Dettes financières			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	18 104	18 045	18 142
Emprunts et dettes financières divers	83	276	398
Dettes d'exploitation			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 031	1 045	1 122
Dettes fiscales et sociales	6 634	3 908	2 912
Dettes diverses			
Autres dettes	10	11	5
Total des dettes	26 862	23 285	22 580
Ecart de conversion passif	-	-	-
TOTAL PASSIF	9 507	12 389	13 831

18.1.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE <i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2024	31 décembre 2023	31 décembre 2022
Résultat de l'exercice	-6 464	-7 528	-10 270
Amortissements et provisions	2 584	73	-136
Coût de l'endettement financier net	900	997	641
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	9	-	52
Capacité d'autofinancement	-2 971	-6 457	-9 712
Incidence de la variation des stocks	59	-758	-265
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	-1 604	263	4 333
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	3 754	912	-3 671
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-762	-6 041	-9 316
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-91	-1 229	81
Variation de périmètre	-	-42	-
Cession d'actifs financiers	-17	6	113
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-108	-1 265	194
Augmentation de capital (nette des frais d'augmentation de capital)	-	5 417	23
Actions auto-détenues	-17	-26	-17
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	-	42	5 000
Remboursement d'emprunts & d'avances remboursables	-1 115	-1 200	-222
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	-1 132	4 233	4 783
Incidence des variations des cours des devises	-	3	2
Variation de la trésorerie	-2 003	-3 070	-4 336
Trésorerie d'ouverture	5 251	8 322	12 658
Trésorerie de clôture	3 248	5 251	8 322

Comptes établis selon les principes comptables français relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2024

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 comptes de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Les comptes ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 27 mars 2025.

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.

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, médicament propriétaire de la Société en néphrologie, a obtenu en Europe et en Grande-Bretagne une autorisation de mise sur le marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue en Grande-Bretagne (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 est commercialisé en Europe et en Grande-Bretagne sous le nom Sibnaya®. Aux Etats-Unis, ADV7103 est actuellement en développement dans l'indication ATRd et le produit a obtenu le statut de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation » ou « ODD ») dans l'indication en décembre 2022.

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a accepté la préparation du dossier de demande d'AMM d'ADV7103 dans le traitement de l'ATRd aux Etats-Unis, à partir des données cliniques européennes. La Société prépare le dépôt du dossier et anticipe ce dernier au cours du T3 2025. Par ailleurs, la Société échange avec la FDA sur le développement d'ADV7103 dans la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. ADV7103 a obtenu la désignation orpheline dans l'indication en mars 2024 aux Etats-Unis et en décembre 2019 et en Europe, dans le traitement de cette pathologie.

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 expirant en 2025, si l'ensemble des conditions sont atteintes. Le 19 décembre 2024, l'accord avec Primex Pharmaceuticals AG a été amendé. La Société recevra un total de 3,5 millions d'euros entre décembre 2024 et juin 2026 en trois versements, dont un de 1,75 million d'euros reçu en décembre 2024, un de 1

million d'euros en décembre 2025 et le dernier de 0,75 million d'euros en juin 2026. Une option de cession des droits hors Europe de 2 millions d'euros a également été agréée.

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 la France.

En 2024, l'activité principale d'Advicenne a été la poursuite du développement commercial de Sibnaya® en Europe et au Moyen-Orient, l'identification de nouveaux produits à distribuer sur le marché français, ainsi que le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire en Europe et aux Etats-Unis.

La couverture de l'ensemble des pays européens, en propre ou par des contrats de distribution, constitue la base opérationnelle nécessaire pour assurer à la croissance future de la Société. En parallèle, la Société travaille à une optimisation des coûts de production de son médicament Sibnaya®. Dans ce cadre, la société a mis un terme à un projet d'outil de production propriétaire dont les coûts de mise en œuvre et d'opérabilité ne présentaient pas d'avantage économique par rapport aux modes de production validés.

La Société évalue les meilleures options afin de continuer à créer de la valeur pour son médicament Sibnaya® tant par son développement clinique et les extensions d'indications que par son développement géographique.

Les activités de la Société sont gérées dans un cadre de contrôle strict des dépenses et d'allocations de ressources au mieux de ses besoins stratégiques et opérationnels.

Basée à Paris, Advicenne, cotée sur le marché Euronext depuis 2017, est cotée depuis le 30 mars 2022 sur le marché Euronext Growth à Paris à la suite de son transfert de cotation.

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2024

Le 23 janvier 2024, Advicenne annonce des ventes brutes de 4,4 millions d'euros en hausse de 20%.

Le 25 mars 2024, Advicenne annonce l'obtention aux Etats-Unis de la désignation orpheline pour ADV7103 dans la cystinurie.

Le 28 mars 2024, Advicenne annonce ses résultats financiers annuels 2023 et notamment une forte réduction de la perte nette à -7,03 M€ contre -11,47 M€ en 2022, ainsi qu'un objectif d'atteinte de rentabilité opérationnelle à la fin 2024, cette ambition étant rendue possible par l'obtention de conditions de remboursement dans plusieurs pays couverts par les partenaires.

Le 18 juillet 2024, Advicenne annonce que ses ventes brutes ont atteint 2,4 M€ pour le premier semestre 2024, en hausse de 8,8% par rapport à la même période de l'exercice précédent ; Advicenne annonce également poursuivre ses échanges avec Primex Pharmaceuticals AG et souhaiter aboutir à un accord final d'ici la fin de l'exercice. Advicenne poursuit également pendant l'été son travail de clarification du parcours réglementaire d'ADV7103 aux Etats-Unis dans la cystinurie et l'acidose tubulaire rénale distale, après l'obtention du statut de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie en avril et un premier cycle d'échanges avec la FDA sur la base des données cliniques européennes dans l'ATRd.

Le 1er octobre 2024, Advicenne annonce le franchissement d'étapes majeures aux Etats-Unis grâce à plusieurs opinions favorables de la FDA sur ADV7103.

Le 19 décembre 2024, Advicenne annonce la conclusion d'un accord avec Primex Pharmaceuticals AG, société biopharmaceutique suisse, qui finalise la restructuration des contrats signés en 2016.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Le 23 janvier 2025, Advicenne annonce que ses ventes brutes ont atteint 4,8 millions d'euros pour l'exercice 2024.

Le 29 janvier 2025, Advicenne fait le point sur les récents échanges avec la FDA (Food and Drug Administration) sur le développement de ADV7103 dans la cystinurie aux Etats-Unis et annonce avoir franchi une étape clé.

3. REGLES ET METHODES COMPTABLES

3.1. Immobilisations corporelles et incorporelles

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

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

3.2. 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 2024 s'élèvent à 5,5 M€ versus 3,6 M€ sur l'exercice 2023 ; elles intègrent l'impact de la dépréciation complète de l'outil de production (2,2 M€) et des effets de la réorganisation de la Société (0,3 M€).

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 réalisés par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2024, 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 travaux de développement industriel pharmaceutique réalisés par la Société ont fait l'objet d'une activation au 31 décembre 2024 pour 351 K€, comme au 31 décembre 2023; au premier semestre 2024, la Société a réévalué ce projet dont les coûts de mise en œuvre et d'opérabilité ne présentaient plus d'avantage économique par rapport aux modes de production validés. Les derniers travaux de

développement ont confirmé la qualité technique de la machine mais les conditions économiques d'exploitation ont justifié la dépréciation de cet actif dans son intégralité au 31 décembre 2024.

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 2024 s'élève à 295 K€.

3.3. 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
- autres immobilisations incorporelles : 10 ans
- installations techniques : 5 à 10 ans
- matériel et outillage industriels : 2 à 5 ans
- installations générales, agencements et aménagements divers : 5 à 10 ans
- matériel de bureau : 3 à 5 ans
- matériel informatique : 3 à 5 ans
- mobilier : 3 à 10 ans.

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

3.4. Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du "premier entré, premier sorti (FIFO)".

Le coût des marchandises et des approvisionnements comprend le prix d'achat hors taxes, incluant les frais d'approche, et frais accessoires.

Les produits et marchandises périmés sont soit sortis des stocks soit dépréciés.

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.

Les stocks d'en cours de production sont évalués à leur coût de production en fonction de leur avancement (fabrication, ensachage et mise en boîte).

3.5. 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.

3.6. 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.

3.7. Frais d'émission des emprunts

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

3.8. 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.

A ce titre, suite à l'accord signé en décembre 2024 avec Primex Pharmaceuticals AG, la Société a constaté un produit exceptionnel de 3,5 millions d'euros sur l'exercice, dont le premier versement de 1,75 million d'euros a été reçu en décembre 2024, les deux autres arrivant en décembre 2025 et juin 2026.

3.9. Continuité d'exploitation

La Société a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir et ce jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2025, du fait de l'échéance BEI, en prenant en compte la trésorerie disponible à date et le pilotage strict de celle-ci.

Compte tenu de cette situation, à la date de dépôt du présent document, la situation de trésorerie est insuffisante pour couvrir au moins les besoins opérationnels des 12 prochains mois, représentative d'une incertitude significative sur la continuité d'exploitation.

Afin de remédier à cette situation, la Société recherche des solutions de financements adaptées parmi lesquelles :

- la signature de partenariats industriels aux Etats-Unis pour son actif ADV7103,
- une levée de fonds soutenue par certains actionnaires historiques de la Société,
- la restructuration de sa dette bancaire.

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver des solutions de financement adaptées, elle pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

Les états financiers présentés n'incluent aucun ajustement de la valeur comptable des actifs et passifs qui pourrait être nécessaire si la Société n'était pas en mesure de poursuivre son exploitation.

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 :

- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes ;
- retarder le développement de ses programmes, voire de les annuler totalement.

3.10. Risque de crédit

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

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

3.11. Risque de change

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2024, 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 en l'absence de transactions significatives libellées en USD.

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.

3.12. Ventilation du chiffre d'affaires

Les ventes de marchandises concernent Sibnaya® et deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam® et Levidcen®.

- 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 au Royaume-Uni, aux pays du Nord de l'Europe et à l'Espagne. En 2021, l'AMM obtenue en avril en Europe et en juin en Grande-Bretagne explique également la poursuite de la croissance des ventes.
En 2024, Sibnaya® a généré des ventes brutes de 2,2 millions d'euros (contre 1,9 million d'euros en 2023) et a continué de tirer la croissance globale d'Advicenne. En France, la performance est solide, avec une croissance de 40% sur l'exercice. Dans les pays couverts par des partenariats commerciaux, Advicenne estime, sur la base des royalties, les ventes de ses partenaires sur leurs marchés respectifs à 4,1 millions en 2024. Ainsi, les ventes estimées de Sibnaya® en Europe et au Moyen-Orient représenteraient 6,0 millions d'euros, en hausse de 135% par rapport à 2023.
- Dans les pays où le prix, ou bien les conditions de remboursement, n'ont pas encore été arrêtés par l'administration, le chiffre d'affaires annuel correspond aux ventes brutes diminuées des taxes et remises fixées par les autorités de tutelle. Ces taxes et remises, constatées sur la base des meilleures estimations de la Société ou des mises en recouvrement reçues de l'administration, représentent 2 275 K€ en 2024 et 1 991 K€ en 2023, pour des ventes brutes totales de respectivement 4 877 K€ et 4 458 K€, leur augmentation expliquant l'évolution du chiffre d'affaires sur ces périodes.
- Les ventes en France de Likozam®, commercialisé sous un statut d'accès précoce, et celles de Levidcen®, sont en hausse en 2024 comparativement à 2023.

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2024		31 décembre 2023	
	Montant	Pourcentage	Montant	Pourcentage
Ventes de marchandises Union Européenne	4 708	97%	4 323	95%
Ventes de marchandises reste du monde	169	3%	135	5%
Chiffre d'affaires marchandises	4 877	100%	4 458	100%

3.13. Autres produits d'exploitation

Les revenus des partenariats correspondent pour 35 K€ en 2024 contre 46 K€ en 2023, à des royalties reçues de Primex Pharmaceuticals AG sur les ventes d'Ozalin® dans le cadre du contrat de cession d'actifs.

Ils comportent également 470 K€ de redevances sur les ventes réalisées sur l'exercice 2024 par les partenaires commerciaux d'Advicenne.

3.14. Retraite – avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 32 K€ en 2024 contre 28 K€ en 2023.

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

	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	3.43%	3.30%
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 au passif de la Société.

3.15. Immobilisations

Etat exprimé en euros	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2024
		Augmentations		Diminutions		
		Révaluations	Acquisitions	Virt p a p.	Cessions	
INCORPORELLES						
Frais d'établissement et de développement						
Autres	374 312		102 230			476 542
TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	374 312		102 230			476 542
CORPORELLES						
Terrains						
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agenc. aménagement						
Instal. technique, matériel outillage industriels	779 941		247 313		29 528	997 726
Instal., agencement, aménagement divers	43 651					43 651
Matériel de transport						
Matériel de bureau, mobilier	133 871				1 454	132 416
Emballages récupérables et divers						
Immobilisations corporelles en cours	2 587 395		110 344	338 543		2 359 196
Avances et acomptes						
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	3 544 857		357 657	338 543	30 982	3 532 989
FINANCIERES						
Participations évaluées en équivalence						
Autres participations						
Autres titres immobilisés						
Prêts et autres immobilisations financières	178 844		2 488 338		2 494 624	172 558
TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	178 844		2 488 338		2 494 624	172 558
TOTAL	4 098 013		2 948 225	338 543	2 525 606	4 182 090

La valeur brute des immobilisations en cours et avances représentent les versements effectués dans le cadre de la fabrication d'une nouvelle ensacheuse, et la part activable des montants de travaux de développement industriel pharmaceutique réalisés dans le cadre de ce projet.

En 2024, la Société a réévalué ce projet dont les coûts de mise en œuvre et d'opérabilité ne présentaient plus d'avantage économique par rapport aux modes de production validés. Les derniers travaux de développement ont confirmé la qualité technique de la machine mais les conditions économiques d'exploitation ont justifié la dépréciation de cet actif dans son intégralité au 31 décembre 2024.

3.16. Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2024
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Fonds commercial				
	Autres immobilisations incorporelles	99 291	75 012		174 304
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	99 291	75 012		174 304
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	763 708	151 667	20 916	894 459
	Autres Instal, agencement, aménagement divers	8 569	4 283		12 852
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier Emballages récupérables et divers	100 645	20 731	891	120 485
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	872 922	176 681	21 807	1 027 796	
TOTAL		972 213	251 694	21 807	1 202 100

	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 autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	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 Agencet aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

3.17. Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31 décembre 2024

Types de titres	BSPCE 2017 pool 1	BSPCE 2017 pool 2	PMI BSPCE	CS BSPCE 2019
Date attribution	11/07/2017 04/10/2023***	11/07/2017 04/10/2023***	07/12/2018	13/06/2019
Prix d'exercice par action	7.54 € 7.39 €***	7.54€ 7.39 €***	11.74€	10.52€
Durée de validité	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	62 000	16 000	40 000	15 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	0	0	40 000	15 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	310 000 316 200*	80 000 81 600*	40 000	15 000

Types de titres	BSPCE 2020	BSPCE 2021 - Pool 1	BSPCE 2021 - Pool 2 DL
Date attribution	16/07/2020	03/12/2021	03/12/2021
Prix d'exercice par action	7.24€	8.47€	8.47€
Durée de validité	31/08/2030	03/12/2021	03/12/2021
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	45 000	35 000	250 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	45 000	35 000	0
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	45 000	35 000	0

Types de titres	BSPCE 2021 - Pool 3	AGA 2024 pool 1	AGA 2024 pool 2	BSA 2024 pool 1*
Date attribution	03/12/2021	18/09/2024	18/09/2024	18/09/2024
Prix d'exercice par action	8.47€	0 €	0 €	0 €
Durée de validité	03/12/2021			18/09/2025
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	131 000			
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	66 000	200 000	315 000	235 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	66 000	200 000	315 000	235 000

* Documentation juridique finale non obtenue

*** BSPCE 2017 : Suite à l'augmentation de capital de octobre 2023 avec maintien du DPS, ajustement du nombre d'instrument et du prix d'exercice conformément au contrat des bons

3.18. Variations des capitaux propres

Etat exprimé en euros	Capitaux propres clôture 31/12/2023	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2024
Capital social	2 464 734				2 464 734
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	6 627 700				6 627 700
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(14 195 743)	(7 527 667)			(21 723 410)
Résultat de l'exercice	(7 527 667)	7 527 667		(6 463 949)	(6 463 949)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	(12 609 376)			(6 463 949)	(19 073 325)
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	(12 609 376)				
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif	(12 609 376)				
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	(6 463 949)				

Le capital social d'Advicenne s'élève à 2 464 734 euros et est constitué de 12 323 671 actions de valeur nominale 0,20 euro.

3.19. Provisions

Etat exprimé en euros		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2024
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	27 895	32 053	27 895	32 053
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres	1 685 823			1 685 823	
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	1 713 718	32 053	27 895	1 717 876
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations $\left\{ \begin{array}{l} \text{incorporelles} \\ \text{corporelles} \\ \text{des titres mis en équivalence} \\ \text{titres de participation} \\ \text{autres immo. financières} \end{array} \right.$		2 279 262		2 279 262
	Sur stocks et en-cours	63 300	17 574	63 300	17 574
	Sur comptes clients	45 695	140 013	45 695	140 013
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	108 995	2 436 849	108 995	2 436 849
TOTAL GENERAL		1 822 713	2 468 902	136 890	4 154 724
Dont dotations et reprises $\left\{ \begin{array}{l} \text{- d'exploitation} \\ \text{- financières} \\ \text{- exceptionnelles} \end{array} \right.$		2 468 902	136 890		
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice calculée selon les règles prévues à l'article 39-1.5e du C.G.I.					

Le poste "Autres" des provisions pour risques et charges comprend 1 686 K€ 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.

Le poste "Immobilisations Corporelles" pour 2,3 M€ comprend la dépréciation complète de l'outil de production.

3.20. Créances et dettes

Etat exprimé en euros		31/12/2024	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	172 558	172 558	
	Clients douteux ou litigieux	140 013	140 013	
	Autres créances clients	3 189 675	2 439 675	750 000
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	3 990	3 990	
	Impôts sur les bénéfices	295 435	295 435	
	Taxes sur la valeur ajoutée	244 132	244 132	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers			
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers			
Charges constatées d'avances	142 491	142 491		
TOTAL DES CREANCES		4 188 294	3 438 294	750 000
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2024	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles (1)				
	Autres emprunts obligataires (1)				
	Emp. dettes ets de crédit à 1an max à l'origine (1)	728	728		
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1an à l'origine (1)	18 103 389	11 794 406	6 308 983	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	82 875	82 875		
	Fournisseurs et comptes rattachés	2 031 056	2 031 056		
	Personnel et comptes rattachés	322 294	322 294		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	442 660	442 660		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	14 828	14 828		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	5 854 699	146 984	5 707 715	
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes	9 543	9 543		
Dettes représentative de titres empruntés					
Produits constatés d'avance					
TOTAL DES DETTES		26 862 072	14 845 374	12 016 698	
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice		137 246			
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice		1 143 943			
(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 l'été 2021, reculant d'autant leur remboursement. Ces PGE sont comptabilisés en "Emprunts dettes auprès des établissements de crédit" conformément à leurs termes contractuels.

3.21. Produits à recevoir

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients	1 858 111	153 174	1 704 937	N.S
Autres créances	3 990	9 130	(5 140)	-56,30
TOTAL	1 862 101	162 305	1 699 796	N.S

Libellé	Montant
Clients FAE	1 858 111
Autres produits	3 990
Totalisation	1 862 101

3.22. Charges à payer

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	3 243 129	2 370 795	872 334	36,80
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	633 348	673 434	(40 086)	-5,95
Dettes fiscales et sociales	460 771	570 615	(109 844)	-19,25
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	4 337 247	3 614 843	722 404	19,98

Libellé	Montant
Intérêts courus	3 243 129
Fournisseurs FNP	633 348
Dettes fiscales et sociales	460 770
Totalisation	4 337 247

3.23. Charges constatées d'avance

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	142 491	165 301	(22 811)	-13,80
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	142 491	165 301	(22 811)	-13,80

3.24. Effectif moyen

		31/12/2024	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures		14	
	Professions intermédiaires			
	Employés		1	
	Ouvriers			
	TOTAL		15	

3.25. Engagements financiers

Etat exprimé en euros	31/12/2024	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 Néant			
Total des engagements financiers (1)			
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées			

3.26. Accroissements et allègements de la dette future d'impôts

		Etat exprimé en euros	31/12/2024
ACCROISSEMENTS	Provisions règlementées		
	Autres		
	ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		
ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation		
	Provision IDR.		32 053
	Autres		
ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS			32 053

Au 31/12/2024, le montant des déficits fiscaux reportables est de 101 937 120 €.

18.2 Audit des informations financières annuelles historiques

18.2.1 Audit indépendant : rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2024

KPMG SA
Tour Eqho
2 avenue Gambetta
92400 Courbevoie
Commissaire aux comptes
Membre de la CRCC de Versailles et du Centre

Implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON
Commissaire au 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 COMPTES ANNUELS**

Exercice clos le 31 décembre 2024

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 2024

A l'Assemblée générale de la société ADVICENNE S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société ADVICENNE S.A., relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2024, 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.

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 2024 à la date d'émission de notre rapport.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans le paragraphe « continuité d'exploitation » de la note « 3 – règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R.821-180 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie « Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation », nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

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.

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.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

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.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

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.821-55 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 conclue 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 Paris La Défense et Paris, le 27 mars 2025

Les commissaires aux comptes

KPMG SA



Cédric ADENS
Associé

implid Audit



Anne-Béatrice MONTROYA-TRUCHI
Associée

18.2.2 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.2.3 Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers

Néant

18.3 Informations financières pro-forma

Néant

18.4 Politique en matière de dividendes

18.4.1 Description de la politique en matière de dividendes

Depuis sa création, la Société n'a pas distribué de dividende.

Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme.

18.4.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2022, 2023 et 2024

Aucun dividende n'a été distribué au cours des 3 derniers exercices clos.

18.5 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 de la Société.

18.6 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 2024.

18.7 Autres informations (tableau des résultats financiers, délais de paiements, montant des prêts inter-entreprises, charges non fiscalement déductibles)

18.7.1 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 :

NATURE DES INDICATIONS

1. Capital en fin d'exercice

- a) Capital social
- b) Nombre d'actions ordinaires
- c) Nombre d'actions à dividendes prioritaires

2. Opérations et résultats

- a) Chiffre d'affaires
- b) Résultat avant impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions
- c) Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)
- d) Participation des salariés
- e) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions
- f) Résultat distribué

3. Résultat par action

- a) Résultat après impôt, participation mais avant dot. aux amortissements et provisions
- b) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements et provisions
- c) Dividende versé à chaque action

4. Personnel

- a) Effectif moyen des salariés
- b) Montant de la masse salariale
- c) Montant des charges sociales

	31/12/2020	31/12/2021	31/12/2022	31/12/2023	31/12/2024
a) Capital social	1 723 829	1 990 030	1 991 430	2 464 734	2 464 734
b) Nombre d'actions ordinaires	8 619 144	9 950 151	9 957 151	12 323 671	12 323 671
c) Nombre d'actions à dividendes prioritaires					
a) Chiffre d'affaires	2 748 921	3 261 090	3 715 470	4 457 957	4 972 882
b) Résultat avant impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-14 691 954	-13 153 006	-11 008 016	-7 778 470	-4 252 244
c) Impôt sur les bénéfices (crédit impôt recherche)	1 360 370	1 052 862	601 968	324 190	372 000
d) Participation des salariés	0	0	0	0	0
e) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements, dépréciations et provisions	-14 027 635	-12 897 678	-10 270 429	-7 527 667	-6 463 949
f) Résultat distribué	0	0	0	0	0
a) Résultat après impôt, participation mais avant dot. aux amortissements et provisions	-1,55	-1,22	-1,05	-0,60	-0,31
b) Résultat après impôt, participation, dot. aux amortissements et provisions	-1,63	-1,30	-1,03	-0,61	-0,53
c) Dividende versé à chaque action					
a) Effectif moyen des salariés	32	25	21	21	15
b) Montant de la masse salariale	3 090 938	2 699 295	2 301 762	2 387 674	2 387 674
c) Montant des charges sociales	1 039 803	1 040 866	1 031 065	966 368	966 368

18.7.2 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 :

(en EUR)	Article D.441 I-1° : factures <u>recues</u> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D.441 I-2° : factures <u>émises</u> 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						184 463	990					303
Montant total des factures concernées TTC.	1 213 245	0	195 725	-9 724	-1 537	184 463	1 006 531	135 517	68 564	42 479	77 813	324 373
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	19,66%	0,00%	3,17%	-0,16%	-0,02%	2,99%						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC. de l'exercice							19,9%	2,7%	1,4%	0,8%	1,5%	6,4%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues	0						284					
Montant total des factures exclues	0						140 013					
(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					

18.7.3 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 trois 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.

18.7.4 Charges fiscalement non déductibles et charges réintégréées suite à un redressement fiscal

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, la Société n'a exposé aucune dépense non déductible du résultat fiscal visée à l'article 39-4 du CGI.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 2.464.734,20 euros divisé en 12.323.671 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 2024 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 mai 2024 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 de la Société ou des sociétés qui lui sont liées et des dirigeants de la Société ;
- 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, fusion, scission, apport, 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.
- **Prix d’achat maximum (hors frais et commission)** : 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.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Au 31 décembre 2024, le programme de rachat d’actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d’un contrat de liquidité souscrit auprès de Gilbert Dupont – voir ci-dessous.

Contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont

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 49 230,10 euros au 31 décembre 2024.

Attributions d’actions aux salariés

Au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2024, 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 2024 est le suivant :

	Exercice clos le 31 décembre 2024
Nombre de titres achetés	678 914
Prix moyen (€)	1,77
Volume échangé à l’achat	1 204 755
Nombre de titres vendus	668 327
Prix moyen (€)	1,78
Volume échangé à la vente	1 187 735

19.1.3.2 Programme d'annulation d'actions au cours de l'exercice écoulé

L'Assemblée Générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 14 mai 2024 a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, à annuler, les actions acquises par 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 annulées : 10% du montant du capital social par période de vingt-quatre mois, tout ou partie des actions acquises par la Société, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à l'Assemblée Générale, et à procéder, à due concurrence, à une réduction du capital social.

Modalités des annulations : l'excédent du prix d'achat des actions sur leur valeur nominale sera imputé sur les postes de primes d'émission, de fusion ou d'apports ou sur tout poste de réserve disponible, y compris sur la réserve légale, sous réserve que celle-ci ne devienne pas inférieure à 10% du capital social de la Société après réalisation de la réduction de capital.

19.1.3.3 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 15 mai 2025, 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 : 15 mai 2025

Répartition par objectifs des titres de capital arrêtée à la date du 25 avril 2025 :

A la date du 25 avril 2025, le nombre de titres détenus de manière directe et indirecte par la Société représente 56 373 titres représentant 0,5% du capital de la société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- Animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité : 56 373
- 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 de la Société ou des sociétés qui lui sont liées et des dirigeants de la Société ;
- 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, fusion, scission, apport, 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 15 mai 2025 – cette autorisation annulant l'autorisation conférée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 mai 2024.

L'Assemblée Générale Mixte de la Société du 15 mai 2025 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 comprennent (i) des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, (ii) des actions attribuées gratuitement et (iii) des bons de souscription d'actions.

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, étant précisé que les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise concernés sont arrivés à expiration le 11 juillet 2024.

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 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	9 mars 2017		19 juin 2018	24 mai 2019		26 mai 2020	14 juin 2021		
Date de décision du Conseil d'Administration	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	100.000	35.000	500.000	500.000		590.000	600.000		
Nombre total de BSPCE attribués	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 (avant mesures d'ajustement)	360.000 (1)	175.000 (1)	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	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 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	6	3	1	0	0	2	0	0	3
Point de départ d'exercice des BSPCE	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	11-juillet-2024	11-juillet-2024	7-décembre-2028 ⁽²⁾	13-juin-2029 ⁽²⁾	23-décembre-2029	31-août-2030	3 décembre 2031		
Prix de souscription d'une action	7,39 € (1)	7,39 € (1)	11,74 €	10,52€	9,32€	7,24€	8,47€		
Modalités d'exercice	-	-	(3)	(4)	(5)	(6)	-	-	(9)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	72.000 (2)	35.000 (2)	40.000	0	90.000	0	40.000	250.000 (8)	93.875 (10)
BSPCE restants au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	0	0	40.000	15.000	0	67.500	35.000	0	37.125

	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE 2018	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀	BSPCE 2021 Administrateurs	BSPCE 2021 DG	BSPCE 2021 Salariés
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31 décembre 2024 (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE) ⁽¹⁾	0 (1)	0 (1)	40.000	15.000	0	45.000	23.332	0	37.125
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	0	0	40.000	15.000	0	45.000	35.000	0	37.125

- (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. A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription décidée par le Conseil d'administration du 11 septembre 2023, les BSPCE 2017 Pool 1 et les BSPCE 2017 Pool 2 ont fait l'objet de mesures d'ajustement conformément à l'article L.228-99 3° du Code de commerce dans le cadre de la mise en œuvre des mesures de protection des porteurs de valeurs mobilières et de dispositions du contrat d'émission. Compte tenu du coefficient d'ajustement des parités d'exercice constaté aux termes des décisions du Directeur Général en date du 4 octobre 2023, désormais 1 BSPCE 2017 Pool 1 (ou un BSPCE 2017 Pool 2) donne le droit de souscrire à 5,1 actions.
- (2) L'ensemble des BSPCE 2017 est devenu caduc le 11 juillet 2024 à défaut d'avoir été exercés.
- (3) 40.000 BSPCE₂₀₁₈ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.
- (4) L'ensemble des 15.000 BSPCE₂₀₁₉ attribués au profit de Madame Charlotte Sibley sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.
- (5) L'ensemble des BSPCE attribués au profit de Monsieur David H. Solomon sont devenus caducs, dans la mesure où (i) les BSPCE non exerçables devenaient caducs à la date de la cessation de son mandat de Président du Conseil d'administration et d'administrateur et (ii) les BSPCE exerçables devaient être exercés dans les trois mois suivant la cessation du mandat et ne l'ont pas été.
- (6) L'ensemble des 67.500 BSPCE₂₀₂₀ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.
- (7) L'ensemble des BSPCE 2021 Administrateurs sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel.
- (8) Le bénéficiaire de l'attribution des BSPCE 2021-DG a renoncé à des derniers.
- (9) 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, dont la réalisation a été constatée par le Conseil d'Administration du 29 novembre 2022.

⁽¹⁰⁾ *Un certain nombre de BSPCE 2021-3 est devenu caduc à la suite du départ de leurs titulaires. En outre, certaines titulaires ont renoncé à leurs BSPCE 2021-3.*

19.1.4.2 Plan d'attribution gratuite d'actions

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les principales caractéristiques des actions attribuées gratuitement (« AGA »), attribuées par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	AGA 2024-1 de Performance	AGA 2024-2
Date d'assemblée	9 juin 2022	9 juin 2022
Date de décision du Conseil d'Administration	18 septembre 2024	18 septembre 2024
Nombre d'AGA autorisés	750.000 ⁽¹⁾	
Nombre total d'AGA attribués	200.000 ⁽²⁾	315.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des AGA attribués		
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽¹⁾</i>		
Mandataires concernés :		
<i>Didier Laurens</i>	200.000	100.000
<i>Laurent Cassedanne</i>	0	70.000 ⁽³⁾
Nombre de bénéficiaires non-mandataires sociaux	0	12
Point de départ de la période d'acquisition	18.09.2024	18.09.2024
Date d'expiration de la période d'acquisition	18.09.2025	18.09.2025
Point de départ de la période de conservation	18.09.2025	18.09.2025
Date d'expiration de la période de conservation	18.09.2026	18.09.2026
Valeur nominale d'une action	0,20€	0,20€
Modalités d'acquisition	Satisfaction des conditions de performance Conditions de présence	Conditions de présence
Nombre d'actions acquises gratuitement à la date du Document d'Enregistrement Universel	0	0
Nombre cumulé d'AGA annulées ou caduques au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	0	0
AGA restantes au 31 décembre 2024 et à la date du Document d'Enregistrement Universel	200.000	315.000
Nombre total d'actions pouvant être acquises gratuitement au 31 décembre 2024 (compte tenu des conditions d'acquisition des AGA)	0	0

(1) Plafond commun aux AGA, options de souscriptions d'actions et aux bons de souscription d'actions.

(2) L'attribution définitive des AGA 2024-1 de Performance est soumise à des conditions de performance (pour plus de détail se reporter au Tableau n°6 de la section 13.1).

(3) L'attribution de 70.000 AGA au profit de Monsieur Laurent Cassedane a été décidé au titre de son contrat de travail.

19.1.4.3 Plan de bons de souscription d'actions

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les bons de souscription d'actions (les « **BSA** ») en circulation, sont au nombre 235.000 BSA 2024.

Type de titres	BSA 2024
Date de l'Assemblée générale	14 mai 2024
Date du Conseil d'administration	18 septembre 2024
Nombre de bons autorisés	750.000 ⁽¹⁾
Nombre total de bons attribués	235.000
Dont au profit des mandataires sociaux suivants	0
Point de départ de l'exercice	18 septembre 2024
Date limite d'exercice	18 septembre 2034
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	1,1052€
Parité	1 BSA 2024 pour 1 action nouvelle
Conditions générales d'exercice	L'ensemble des BSA 2024 sont exerçables.
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2024	0
Nombre de BSA devenus caducs ou annulés au 31 décembre 2024	0
Nombre de BSA restants en fin d'exercice au 31 décembre 2024	235.000 BSA 2024
Nombre total d'actions pouvant être souscrites au 31 décembre 2024 (valeur nominale de 0,20 euro)	235.000

(1) Plafond commun aux BSA 2024, options de souscription d'actions ou d'attribution gratuite d'actions autorisés par l'Assemblée Générale Ordinaire Mixte du 14 mai 2024.

19.1.4.4 Ajustement de la parité d'exercice dans le cadre de la mise en œuvre des mesures de protection des porteurs de valeurs mobilières

A la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription décidée par le Conseil d'administration du 11 septembre 2023, par décisions du Directeur Général en date du 4 octobre 2023 dans le cadre de la mise en œuvre des mesures légales de protection des porteurs de valeurs mobilières et des dispositions du contrat d'émission, 1 BSPCE 2017 Pool 1 (ou un BSPCE 2017 Pool 2) donne le droit à son titulaire de souscrire à 5,1 actions de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription de 7,39 euros étant rappelé que les BSPCE sont devenus caducs le 11 juillet 2024 à défaut d'avoir été exercés. Les autres BSPCE émis par la Société, compte tenu des dispositions des contrats d'émission qui leur étaient applicables, n'ont donné lieu à aucun ajustement.

19.1.4.5 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 951 000 actions, soit une dilution maximale d'environ 7,7% sur la base du capital existant à la date du Document d'Enregistrement Universel et d'environ 7,2% 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 les Assemblées Générales mixtes des actionnaires de la Société en date des 14 mai 2024 et du 9 juin 2022, et l'utilisation qui en a été faite au cours de l'exercice écoulé .

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
ASSEMBLEE GENERALE MIXTE DU 14 MAI 2024				
PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX DELEGATIONS FINANCIERES : 1 500 000 Euros (augmentation de capital) – 50 MEUR (titres de créances)				Néant Solde disponible Augmentation de capital : 1.500.000 € Titres de créances : 50.000.000 €
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 (6 ^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)	26 mois	Augmentation de capital : 1.200.000 €, soit 50% du capital social Titres de créances : 50.000.000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	N/A	Augmentation de capital : 1.200.000 €, soit 50% du capital social Titres de créances : 50.000.000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<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 et offre au public (en dehors des offres visées au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier)</p> <p>(7^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	26 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €, soit 60% du capital social</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>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>Augmentation de capital : 1.500.000 €, soit 60% du capital social</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<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 <u>des actionnaires</u> dans le cadre d'une offre visée au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (8^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	26 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 € dans la limite de 20 % du capital par an</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 € dans la limite de 20 % du capital par an</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<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>(9^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	18 mois	<p><i>Augmentation de capital :</i> 1.500.000 €</p> <p><i>Titres de créances :</i> 50.000.000 €</p> <p><i>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</i></p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, 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>(10^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, 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>(11^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>
<p>Délégation de compétence à consentir 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</p> <p>(12^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	26 mois	<p>15 % de l'émission initiale (ou toute autre fraction fixée par la loi)</p> <p>Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>	Même prix que l'émission initiale	<p>15 % de l'émission initiale (ou toute autre fraction fixée par la loi)</p> <p>Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p>

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
<p align="center">PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX OPTIONS /BSA/AGA : 750 000 actions</p> <p align="center">Les autorisations relatives aux Options et aux AGA consenties par l'Assemblée Générale Mixte du 9 juin 2022 sont toujours en vigueur et s'imputeront sur ce plafond commun.</p> <p align="center">(ne s'imputant pas sur le plafond global propre aux délégations en matière financière)</p>				<p>Utilisation en cours de l'exercice 2024</p> <p>Solde disponible : 0</p>
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration 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</p> <p>(14^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)</p>	18 mois	<p>750.000 actions</p> <p>S'imputant sur le plafond global propre aux Options/BSA/AGA</p>	<p>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</p>	<p>Emission de 235.000 BSA 2024 décidée par le Conseil d'administration du 18 septembre 2024</p>
<p>ACHAT PAR LA SOCIETE DE SES PROPRES ACTIONS – REDUCTION DE CAPITAL</p>				

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (4 ^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)	18 mois	10% du capital social	Prix de rachat : 21 euros Montant affecté : 3.000.000 euros	Utilisée (cf. chapitre 19)
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 (5 ^{ème} résolution AGM 14 mai 2024)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois		Non utilisée
ASSEMBLEE GENERALE MIXTE DU 9 JUIN 2022				
PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX OPTIONS /BSA/AGA : 750 000 actions (ne s'imputant pas sur le plafond global propre aux délégations en matière financière)				Utilisation en cours de l'exercice 2024 Solde disponible : 0
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)	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)	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)	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)	

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix	Utilisation/Solde disponible
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)	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)	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)	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)	Attribution de (i) 200.000 AGA 2024-1 de Performance et de (ii) 315.000 AGA 2024-2 décidée par le Conseil d'administration du 18 septembre 2024

- (1) Tout établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement, ainsi que tout fonds d'investissement ou société français ou étranger s'engageant à souscrire ou à garantir la réalisation de l'augmentation de capital ou de toute émission de valeurs mobilières susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme (y compris, notamment, par l'exercice de bons de souscription d'actions) qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'un contrat de financement en fond propres ou obligataire.
- (2) (i) toutes personnes physiques ou morales (en ce compris toutes sociétés), trusts, family offices 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,
- (ii) tous prestataires de service d'investissement français ou étranger ayant un statut équivalent, tout établissement de crédit, tout membre d'un syndicat de placement français ou étranger susceptible de garantir la réalisation d'une augmentation de capital destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.
- (3) 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.
- (4) 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.

19.1.5.2 Contenu des délégations et autorisations soumises au vote de l'Assemblée Générale Mixte du 15 mai 2025

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 15 mai 2025 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 : 1.500.000 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 valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription (11 ^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)	26 mois	Augmentation de capital : 1.200.000 €, soit 50% du capital social* Titres de créances : 50.000.000 € Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée	N/A

	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 et offre au public (en dehors des offres visées au 1° de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier)</p> <p>(12^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)</p>	26 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €, soit 60% du capital social</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>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 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 dans le cadre d'une offre visée au 1° de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier</p> <p>(13^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)</p>	26 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 € dans la limite de 30 % du capital par an</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>

	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 de la Société, 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 15 mai 2025)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra, le cas échéant, être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>

	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 ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, 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 15 mai 2025)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>

	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 ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, 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 15 mai 2025)</p>	18 mois	<p>Augmentation de capital : 1.500.000 €</p> <p>Titres de créances : 50.000.000 €</p> <p>Plafonds non indépendants, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Moyenne pondérée par les volumes des trois derniers cours cotés précédant le jour de la fixation du prix d'émission, assortie d'une décote éventuelle maximale de 15 %</p> <p>étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra, le cas échéant, être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente 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</p>
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration à l'effet 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</p> <p>(17^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)</p>	26 mois	<p>15 % de l'émission initiale (ou toute autre fraction fixée par la loi)</p> <p>Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	Même prix que l'émission initiale

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une ou plusieurs personnes nommément désignées (18 ^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)	18 mois	Augmentation de capital : 30% du capital social par an Titres de créances : 50.000.000 € Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée	Prix fixé par le Conseil d'administration (selon les modalités prévues par la loi) ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (20 ^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)	26 mois	Augmentation de capital : 300.000 € Plafond indépendant	N/A

	Durée de validité	Plafond (valeur nominale)/ Imputation sur le Plafond	Modalités de détermination du prix
PLAFOND GLOBAL PROPRE AUX OPTIONS /BSA/AGA : 500 000 actions			
<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées</p> <p>(21^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)</p>	18 mois	<p>500.000 actions</p> <p>Plafond non indépendant</p> <p>Non utilisable en cas d'offre publique sauf autorisation de l'assemblée</p>	<p>Le prix d'émission du BSA sera déterminé par le Conseil d'administration 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 10 % 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 d'administration.</p> <p>Le prix d'exercice du BSA sera déterminé par le Conseil d'administration au moment de l'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.</p>
<p>Autorisation à donner au Conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription</p> <p>(22^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)</p>	36 mois	<p>500.000 actions</p> <p>Plafond non indépendant</p>	<p>Le Conseil d'administration déterminera à la date d'attribution les modalités de détermination du prix (i) des options de souscription d'actions nouvelles, selon les méthodes objectives retenues en matière d'évaluation d'actions, étant entendu que 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 et (ii) des options d'achat d'actions existantes, étant entendu que 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.</p>

	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, avec suppression du droit préférentiel de souscription (23 ^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)	38 mois	500.000 actions Limitation à 15% du capital social Plafond non indépendant	N/A
Délégation en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société au profit des adhérents d'un PEE, avec suppression du droit préférentiel de souscription (25 ^{ème} résolution AGM 15 mai 2025)	18 mois	Augmentation de capital : 52.000 € Titres de créances : 1.500.000 € Plafond non indépendant, s'imputant sur le plafond propre aux délégations financières	Déterminé par le Conseil d'administration conformément aux méthodes objectives retenues en matière d'évaluation, étant entendu que le prix de souscription ne pourrait être ni supérieur au prix de cession ainsi déterminé, ni inférieur de plus de 30% à celui-ci ou de 40% si la durée d'indisponibilité prévue par le plan est supérieure ou égale à dix ans.
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 15 mai 2025)	18 mois	10% du montant du capital social	Prix de rachat : 17 euros Montant affecté : 3.000.000 d'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 15 mai 2025)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois	N/A

- (1) (i) toutes personnes physiques ou morales (en ce compris toutes sociétés), trusts, family offices, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel ou ayant une connaissance du secteur de la santé ou des biotechnologies de par leur expérience professionnelle (y compris au sein de la Société le cas échéant) ou leur domaine d'intervention,
- (ii) 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), entités, personnes morales 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,
- (iii) tous prestataires de service d'investissement français ou étranger ayant un statut équivalent, tout établissement de crédit, tout membre d'un syndicat de placement français ou étranger susceptible de garantir la réalisation d'une augmentation de capital destinée à être placée auprès des personnes visées aux (i) et (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.
- (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) la mise en œuvre de cette délégation ne sera possible qu'à compter de la publication du décret fixant le prix.

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre de la Société 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 2.464.734,20 euros le 4 octobre 2023, ce montant étant resté inchangé depuis.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève toujours à 2.464.734,20 euros divisé en 12.323.671 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	21.140	1.991.430,20	9.957.151	0,20

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
4 octobre 2023	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires	2.366.520	473.304	5.230.009,20	2.464.734,20	12.323.671	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 2024 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2023 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 déc 2022 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 et des droits de vote ⁽³⁾	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾
Didier Laurens*	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Laurent Cassedanne	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Total dirigeants mandataires sociaux	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Salariés, consultants et membres de comités	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	108 778	1,09%	185 556	1,28%
Bpifrance Investissement (5)*	2 664 505	21,62%	3 990 073	26,59%	2 664 505	21,62%	3 990 073	25,40%	2 249 568	22,59%	3 575 136	24,57%
Cenag Invest*	2 217 928	18,00%	2 983 574	19,88%	2 217 928	18,00%	2 965 992	18,88%	765 646	7,69%	1 513 710	10,40%
Irdi Soridec Gestion (4)		0,00%		0,00%		0,00%		0,00%	435 511	4,37%	796 183	5,47%
Charlotte Sibley*	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%	-	0,00%
Total investisseurs présents au Comité d'Administration	4 882 433	39,62%	6 973 647	46,47%	4 882 433	39,62%	6 956 065	44,28%	3 450 725	34,66%	5 885 029	40,45%
IXO Private Equity		0,00%		0,00%	769 802	6,25%	1 539 604	9,80%	769 802	7,73%	1 539 604	10,58%
Irdi Soridec Gestion (4)	435 511	3,53%	435 511	2,90%	435 511	3,53%	435 511	2,77%		0,00%		0,00%
Autre flottant	6 954 041	56,43%	7 545 584	50,28%	6 194 826	50,27%	6 738 076	42,89%	5 599 485	56,24%	6 910 879	47,50%
Total flottant	7 389 552	59,96%	7 981 095	53,18%	7 400 139	60,05%	8 713 191	55,46%	6 369 287	63,97%	8 450 483	58,08%
Autodetention	51 686	0,42%	51 686	0,34%	41 099	0,33%	41 099	0,26%	28 361	0,28%	28 361	0,19%
TOTAL	12 323 671	100,00%	15 006 428	100,00%	12 323 671	100,00%	15 710 355	100,00%	9 957 151	100,00%	14 549 429	100,00%

* Administrateurs

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 28 361 actions au 31 décembre 2022, sont privées de droit de vote.

Pour rappel : la Société a procédé à une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription, décidée par le Conseil d'administration du 11 septembre 2023, à laquelle ont participé FPS Innovation 1, un fond géré par Bpifrance Investissement, CEMAG INVEST et Promontoires, une société détenue par Madame Catherine Dunand.

19.1.7.3 Publication des avis de franchissement de seuils

Au cours de l'exercice 2024, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil légal en application de l'article L. 233-7 du Code de commerce suivantes :

- Le 7 février 2024, la Caisse des dépôts et consignations (CDC), par l'intermédiaire de Bpifrance Investissement, agissant pour le compte du fonds Innobio et du FPS Innovation 1 dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en hausse le seuil de 25% des droits de vote de la Société et détenir indirectement 2 664 505 actions représentant 3 990 073 droits de vote, soit 21,62% du capital et 25,33% des droits de vote de la Société. À cette occasion Bpifrance Investissement a déclaré avoir franchi en hausse le même seuil.
- Le 7 février 2024, Bpifrance, par l'intermédiaire de Bpifrance Investissement, agissant pour le compte du fonds Innobio et du FPS Innovation 1 dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en hausse le seuil de 25% des droits de vote de la Société et détenir indirectement 2 664 505 actions représentant 3 990 073 droits de vote soit 21,62% du capital et 25,33% des droits de vote de la Société. À cette occasion Bpifrance Investissement a déclaré avoir franchi en hausse le même seuil.

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 :
 - la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ci-dessus ;
 - la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;
 - la participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à

l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe ;

- Toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

La dernière version à jour des statuts de la Société peut être consultée sur son site internet www.advicenne.com.

19.2.2 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions

19.2.2.1 Forme des actions (extrait de l'article 7 des statuts)

Les actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de chaque actionnaire en ce qui le concerne, sous réserve, toutefois, de l'application des dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

19.2.2.1 Titres au porteur identifiable (extrait de l'article 8 des statuts)

La Société pourra en outre, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

19.2.2.2 Franchissement de seuils (extrait de l'article 8 des statuts)

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder, directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, des trois dixièmes, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote, doit communiquer à la Société les informations visées à l'article L. 233-7-I du code de commerce (notamment le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède) au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception, ou par tout autre moyen équivalent pour les personnes résident hors de France, adressée au siège social dans le délai de quatre jours de bourse à compter du franchissement de seuil.

L'information mentionnée à l'alinéa précédent est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

En cas de non-respect de cette disposition et sur demande d'un ou plusieurs actionnaires détenant cinq pour cent au moins du capital ou des droits de vote de la Société, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

19.2.2.3 Droit de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix. Toutefois, un droit de vote double sera attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émissions, ce droit de vote double bénéficiera, dès leur émission, aux actions nominatives nouvelles attribuées gratuitement à un actionnaire en raison d'actions d'anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit.

Toute action convertie au porteur ou transférée en propriété perd le droit de vote double attribué en application de l'article L. 225-123. Néanmoins, le transfert par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas le délai mentionné ci-dessus. Il en est de même en cas de transfert par suite d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

La fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la ou des sociétés bénéficiaires, si celles-ci en bénéficient.

Les droits de vote double dans des sociétés tierces dont bénéficie la société absorbée ou la société scindée sont maintenus, en cas de fusion ou de scission, au profit de la société absorbante ou de la société bénéficiaire de la scission ou, selon le cas, au profit de la société nouvelle résultant de l'opération de fusion ou de scission.

19.2.2.4 Limitations du droit de vote

Néant.

19.2.2.5 Droit aux bénéfiques et réserve légale (article 21 des statuts)

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit "réserve légale". Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

19.2.2.6 Droit aux dividendes et au boni de liquidation (extraits des articles 9 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfiques, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes seront prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration. Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

Lorsqu'un bilan établi au cours ou à la fin de l'exercice et certifié conforme par le ou les commissaires aux comptes fait apparaître que la Société, depuis la clôture de l'exercice précédent, après constitution des amortissements et provisions nécessaires et déduction faite s'il y a lieu des pertes antérieures ainsi

que des sommes à porter en réserve en application de la loi ou des présents statuts et compte tenu du report bénéficiaire, a réalisé un bénéfice, le conseil d'administration peut décider de distribuer des acomptes sur dividende avant l'approbation des comptes de l'exercice ainsi que d'en fixer le montant et la date de répartition. Le montant de ces acomptes ne peut excéder le montant du bénéfice défini au présent alinéa. Dans ce cas, le conseil d'administration ne pourra faire usage de l'option décrite aux alinéas ci-dessus.

19.2.2.7 Délai de prescription des dividendes

Les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'État (article L.1126-1 du Code Général de la priorité des personnes publiques).

19.2.2.8 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer à la section 19.1.3 du présent document d'enregistrement universel.

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.

Il est rappelé que conformément aux dispositions de l'article L.433-5 du Code monétaire et financier et à l'article 231-1,4° du Règlement général de l'AMF, les obligations en matière de déclaration de franchissement de seuils, de déclarations d'intention et le droit des offres publiques applicables aux sociétés admises à la négociation sur un marché réglementé, sont maintenues pendant trois (3) ans à compter de transfert de cotation de la Société du marché réglementé sur le marché Euronext Growth Paris, soit jusqu'au 30 mars 2025.

20. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société 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. Ce contrat a été amendé en décembre 2024 concernant l'exploitation du produit Ozalin en Europe.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire	Primex Pharmaceuticals AG	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 Pharmaceuticals AG	La Société a (i) cédé à Primex Pharmaceuticals AG 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	Lundbeck	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 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 Lundbeck	5 ans puis renouvelable annuellement de manière tacite	La Société, Lundbeck et la société Jungbunzlauer Ladenburg ont conclu un contrat d'approvisionnement aux termes duquel cette dernière s'engage à fabriquer et à livrer à Lundbeck 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%.

20.0 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG).

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.

20.1 Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait

20.1.1 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 Pharmaceuticals AG (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 "Ozalin®e", 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 "Ozalin®e", 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 *Ozalin®e.com* ;
 - le nom de domaine *Ozalin®.com* ;
 - le nom de domaine *Ozalin®e.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 Pharmaceuticals AG.

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 Pharmaceuticals AG le 10 mars 2016.

Les Marques et Noms de Domaine peuvent être exploités librement par Primex Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG le bénéfice des AMM d'ADV6209 ainsi obtenues. Primex Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG (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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG,
- un paiement d'étape d'un montant de 3 millions d'euros versé par Primex Pharmaceuticals AG 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'AMM, aucun versement des royalties est versé par Primex Pharmaceuticals AG.

Option de poursuite du contrat

Le 11 septembre 2020, Primex Pharmaceuticals AG a notifié à la Société sa décision motivée de poursuivre la commercialisation d'ADV6209 (la « **Seconde Phase de Commercialisation** »). Primex Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG.

Dans tous les cas de résiliation, Primex Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG 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.

Ce contrat a été amendé dans le cadre du transfert de l'exploitation de ADV6209 / Ozalin en Europe le 12 décembre 2024. Les clauses du contrat restent inchangées concernant l'exploitation hors Europe.

20.1.2 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG;
- 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 Pharmaceuticals AG 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 Pharmaceuticals AG 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.

20.2 Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Lündbeck, approvisionnement des matières premières et des prestations de service

Les relations commerciales entre la Société et Lündbeck sont régies pour partie par un contrat d'approvisionnement d'ADV7103, par les conditions générales de vente de Lündbeck et pour le reste, par un ensemble de contrats, en ce compris le contrat d'approvisionnement de matière première conclu entre la Société, Lündbeck et Jungbunzlauer Ladenburg en date du 6 juillet 2016.

20.2.1 Contrat Conditions générales de vente de la société Lündbeck et contrats de services

Lündbeck 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 et de lots commerciaux, 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 de Lündbeck 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, Lündbeck 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.

20.2.2 Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Lündbeck

La Société a signé le 26 août 2019 un contrat d'approvisionnement avec la société pharmaceutique Lündbeck 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, Lündbeck 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.

Lündbeck 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. Lündbeck 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 Lündbeck.

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.

20.2.3 Contrat d'approvisionnement entre la Société, Lündbeck et Jungbunzlauer Ladenburg

La fabrication d'ADV7103 nécessite l'utilisation de Tripotassium Citrate (le « **Principe Actif** »). Lündbeck a souhaité s'approvisionner de manière non exclusive en Principe Actif auprès de la société Jungbunzlauer Ladenburg (le « **Fournisseur** »). Dans ce contexte, le Fournisseur, Lündbeck et la Société ont conclu un contrat d'approvisionnement.

Aux termes du contrat d'approvisionnement, le Fournisseur s'engage à fabriquer et livrer à Lündbeck 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.

20.3 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** »).

20.3.1 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 tirée par la Société en décembre 2022 ; 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.

20.3.2 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 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 de la Société en dehors du cours normal des

affaires, céder les participations de la Société, modifier de manière significative l'activité de la Société, procéder à une fusion, scission ou restructuration d'une des sociétés du groupe, réaliser des acquisitions ou opérations de croissance externe, accroître l'endettement de la Société, octroyer de nouvelles sûretés sur les actifs de la Société 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.

20.3.3 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 le Senior Management de la Société changerait sans être remplacé dans les 6 mois de leur 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).

20.3.4 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. Lors du tirage de la deuxième tranche de l'emprunt, cette durée a été portée à 12 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** »).

20.4 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 à court terme 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 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 2024



BBM & ASSOCIES

*Vous accompagner
durablement.*

Conseil | Expertise | Audit

COMPTES ANNUELS

Au 31/12/2024

SA ADVICENNE

262 rue du Faubourg St-Honoré

75008 PARIS

www.groupebbm.com

Conseil | Expertise | Audit

Bilan Actif

Etat exprimé en euros		31/12/2024			31/12/2023	
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net	
Capital souscrit non appelé (I)						
ACTIF IMMOBILISE	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
	Frais d'établissement					
	Frais de développement					
	Concessions brevets droits similaires	155 811	122 867	32 944	2 042	
	Fonds commercial (1)					
	Autres immobilisations incorporelles	320 731	51 436	269 295	272 979	
	Avances et acomptes					
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
	Terrains					
	Constructions					
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	997 726	894 459	103 267	16 233	
	Autres immobilisations corporelles	176 067	133 337	42 730	68 307	
	Immobilisations en cours	2 359 196	2 279 262	79 934	2 587 395	
	Avances et acomptes					
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)					
Participations évaluées selon mise en équival.						
Autres participations						
Créances rattachées à des participations						
Autres titres immobilisés						
Prêts						
Autres immobilisations financières	172 558		172 558	178 844		
TOTAL (II)		4 182 090	3 481 362	700 728	3 125 801	
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN-COURS					
	Matières premières, approvisionnements	225 157	2 748	222 409	95 124	
	En-cours de production de biens					
	En-cours de production de services					
	Produits intermédiaires et finis	1 211 341	13 857	1 197 485	1 303 724	
	Marchandises	263 052	969	262 083	341 831	
	Avances et Acomptes versés sur commandes					
	CREANCES (3)					
	Créances clients et comptes rattachés	3 329 688	140 013	3 189 675	1 556 956	
	Autres créances	543 557		543 557	549 308	
Capital souscrit appelé, non versé						
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				1 000 537		
DISPONIBILITES	3 248 195		3 248 195	4 250 802		
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	142 491		142 491	165 301	
	TOTAL (III)		8 963 482	157 587	8 805 895	9 263 582
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)					
Primes de remboursement des obligations (V)						
Ecart de conversion actif (VI)						
TOTAL ACTIF (I à VI)		13 145 571	3 638 948	9 506 623	12 389 382	
(1) dont droit au bail						
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an				172 558	151 159	
(3) dont créances à plus d'un an				750 000		

Bilan Passif

Etat exprimé en euros		31/12/2024	31/12/2023
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	2 464 734	2 464 734
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	6 627 700	6 627 700
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	(21 723 410)	(14 195 743)
	Résultat de l'exercice	(6 463 949)	(7 527 667)
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
Total des capitaux propres :		(19 073 325)	(12 609 376)
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
Total des autres fonds propres :			
Provisions	Provisions pour risques	1 685 823	1 685 823
	Provisions pour charges	32 053	27 895
	Total des provisions :		1 717 876
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	18 104 117	18 045 105
	Emprunts et dettes financières divers (3)	82 875	276 250
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 031 056	1 044 688
	Dettes fiscales et sociales	6 634 481	3 907 763
	DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes	9 543	11 235	
Produits constatés d'avance (1)			
Total des dettes :		26 862 072	23 285 041
Ecarts de conversion passif			
TOTAL PASSIF		9 506 623	12 389 382
Résultat de l'exercice exprimé en centimes		(6 463 949,42)	(7 527 666,53)
(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an		14 845 374	3 652 600
(2) Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP		728	1 524
(3) Dont emprunts participatifs			

Compte de Résultat

		31/12/2024		31/12/2023	
		12 mois	%C.A.	12 mois	%C.A.
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	2 633 033	52,95	2 513 509	56,38
	Production vendue (Biens)	2 217 671	44,60	1 929 659	43,29
	Production vendue (Services et Travaux)	122 178	2,46	14 790	0,33
	Montant net du chiffre d'affaires	4 972 882	100,00	4 457 957	100,00
	Production stockée	(126 126)	-2,54	873 864	19,60
	Production immobilisée			513 919	11,53
	Subventions d'exploitation	193 375	3,89		
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	132 951	2,67	158 509	3,56
Autres produits	552 269	11,11	217 203	4,87	
	Total des produits d'exploitation	5 725 350	115,13	6 221 453	139,56
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	906 196	18,22	811 042	18,19
	Variation de stock	79 149	1,59	181 194	4,06
	Achats de matières et autres approvisionnements	862 955	17,35	1 204 884	27,03
	Variation de stock	(100 848)	-2,03	(124 309)	-2,79
	Autres achats et charges externes	4 402 056	88,52	5 116 695	114,78
	Impôts, taxes et versements assimilés	3 092 899	62,20	1 804 927	40,49
	Salaires et traitements	1 863 857	37,48	2 387 674	53,56
	Charges sociales du personnel	881 599	17,73	966 368	21,68
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	2 720 595	54,71	221 755	4,97
	Autres charges	75 216	1,51	125 527	2,82
	Total des charges d'exploitation	14 783 674	297,29	12 695 757	284,79
	RESULTAT D'EXPLOITATION	(9 058 323)	-182,15	(6 474 303)	-145,23
PRODUITS FINANCIERS Opérat. commer.	Bénéfice attribué ou perte transférée				
	Perte supportée ou bénéfice transféré				
	De participations (3)			10 086	0,23
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)				
	Autres intérêts et produits assimilés (3)	34 506	0,69	30 898	0,69
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges				
	Différences positives de change	1 627	0,03	1 648	0,04
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	95 841	1,93	70 059	1,57	
	Total des produits financiers	131 975	2,65	112 690	2,53
CHARGES FINANCIÈRES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions				
	Intérêts et charges assimilés (4)	1 282 946	25,80	1 340 076	30,06
	Différences négatives de change	13 064	0,26	30 653	0,69
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	102 133	2,05	127 080	2,85
	Total des charges financières	1 398 143	28,12	1 497 808	33,60
	RESULTAT FINANCIER	(1 266 169)	-25,46	(1 385 119)	-31,07
	RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(10 324 492)	-207,62	(7 859 422)	-176,30
	Total des produits exceptionnels:	3 500 000	70,38	8 588	0,19
	Total des charges exceptionnelles:	11 457	0,23	1 023	0,02
	RESULTAT EXCEPTIONNEL	3 488 543	70,15	7 565	0,17
	PARTICIPATION DES SALAIRES				
	IMPOTS SUR LES BENEFICES	(372 000)	-7,48	(324 190)	-7,27
	TOTAL DES PRODUITS	9 357 325	188,17	6 342 731	142,28
	TOTAL DES CHARGES	15 821 274	318,15	13 870 398	311,14
	RESULTAT DE L'EXERCICE	(6 463 949)	-129,98	(7 527 667)	-168,86

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Désignation de la société : ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2024, dont le total est de 9 506 623 euros.
et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -6 463 949 euros.
L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2024 au 31/12/2024.

Advicenne (« La Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 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 2024.

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.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé 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, médicament propriétaire de la Société en néphrologie, a obtenu en Europe et en Grande-Bretagne une autorisation de mise sur le marché de l'agence européenne du médicament (EMA) et de son homologue en Grande-Bretagne (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 est commercialisé en Europe et en Grande-Bretagne sous le nom Sibnaya[®]. Aux Etats-Unis, ADV7103 est actuellement en développement dans l'indication ATRd et le produit a obtenu le statut de médicament orphelin (« Orphan Drug Designation » ou « ODD ») dans l'indication en décembre 2022. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a accepté la préparation du dossier de demande d'AMM d'ADV7103 dans le traitement de l'ATRd aux Etats-Unis, à partir des données cliniques européennes. La Société prépare le dépôt du dossier et anticipe ce dernier au cours du T3 2025. Par ailleurs, la Société échange avec la FDA sur le développement d'ADV7103 dans la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par la formation récurrente de calculs rénaux de cystine. ADV7103 a obtenu la désignation orpheline dans l'indication en mars 2024 aux Etats-Unis et en décembre 2019 et en Europe, dans le traitement de cette pathologie.

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 expirant en 2025, si l'ensemble des conditions sont atteintes. En décembre 2024, l'accord avec Primex a été amendé afin de permettre à Primex de céder à un tiers les droits d'exploitation du produit en Europe. La Société recevra un total de 3,5 millions d'euros entre décembre 2024 et juin 2026 en trois versements, dont un de 1,75 million d'euros reçu en décembre 2024. Une option de cession des droits hors Europe de 2 millions d'euros a également été agréée.

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 la France.

En 2024, l'activité principale d'Advicenne a été la poursuite du développement commercial de Sibnaya[®] en Europe et au Moyen-Orient, l'identification de nouveaux produits à distribuer sur le marché français, ainsi que le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire en Europe et aux Etats-Unis.

La couverture de l'ensemble des pays européens, en propre ou par des contrats de distribution, constitue la base opérationnelle nécessaire pour assurer à la croissance future de la Société. En parallèle, la Société travaille à une optimisation des coûts de production de son médicament Sibnaya[®]. Dans ce cadre, la société a mis un terme à un projet d'outil de production propriétaire dont les coûts de mise en œuvre et

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

d'opérabilité ne présentaient pas d'avantage économique par rapport aux modes de production validés.

La Société évalue les meilleures options afin de continuer à créer de la valeur pour son médicament Sibnaya[®] tant par son développement clinique et les extensions d'indications que par son développement géographique.

Les activités de la Société sont gérées dans un cadre de contrôle strict des dépenses et d'allocations de ressources au mieux de ses besoins stratégiques et opérationnels.

Basée à Paris, Advicenne, cotée sur le marché Euronext depuis 2017, est cotée depuis le 30 mars 2022 sur le marché Euronext Growth à Paris à la suite de son transfert de cotation.

Faits marquants de l'exercice

Le 23 janvier 2024, Advicenne annonce des ventes brutes de 4,4 millions d'euros en hausse de 20%.

Le 25 mars 2024, Advicenne annonce l'obtention aux Etats-Unis de la désignation orpheline pour ADV7103 dans la cystinurie.

Le 28 mars 2024, Advicenne annonce ses résultats financiers annuels 2023 et notamment une forte réduction de la perte nette à -7,03 M€ contre -11,47 M€ en 2022, ainsi qu'un objectif d'atteinte de profitabilité opérationnelle à la fin 2024, cette ambition étant rendue possible par l'obtention de conditions de remboursement dans plusieurs pays couverts par les partenaires.

Le 18 juillet 2024, Advicenne annonce que ses ventes brutes ont atteint 2,4 M€ pour le premier semestre 2024, en hausse de 8,8% par rapport à la même période de l'exercice précédent ; Advicenne annonce également poursuivre ses échanges avec Primex et souhaiter aboutir à un accord final d'ici la fin de l'exercice. Advicenne poursuit également pendant l'été son travail de clarification du parcours réglementaire d'ADV7103 aux Etats-Unis dans la cystinurie et l'acidose tubulaire rénale distale, après l'obtention du statut de médicament orphelin pour ADV7103 dans la cystinurie en avril et un premier cycle d'échanges avec la FDA sur la base des données cliniques européennes dans l'ATRd.

Le 1^{er} octobre 2024, Advicenne annonce le franchissement d'étapes majeures aux Etats-Unis grâce à plusieurs opinions favorables de la FDA sur ADV7103.

Le 19 décembre 2024, Advicenne annonce la conclusion d'un accord avec Primex Pharmaceuticals AG, société biopharmaceutique suisse, qui finalise la restructuration des contrats signés en 2016.

Evénements postérieurs à la clôture

Le 23 janvier 2025, Advicenne annonce que ses ventes brutes ont atteint 4,8 millions d'euros pour l'exercice 2024.

Le 29 janvier 2025, Advicenne fait le point sur les récents échanges avec la FDA (Food and Drug Administration) sur le développement de ADV7103 dans la cystinurie aux Etats-Unis et annonce avoir franchi une étape clé.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

3 - Règles et méthodes comptables

Immobilisations corporelles et incorporelles

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

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

Frais de recherche et développement (R&D)

La société 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 2024 s'élèvent à 5,5 M€ versus 3,6 M€ sur l'exercice 2023 ; elles intègrent l'impact de la dépréciation complète de l'outil de production (2,2 M€) et des effets de la réorganisation de la Société (0,3 M€).

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 réalisés par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2024, 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 travaux de développement industriel pharmaceutique réalisés par la Société ont fait l'objet d'une activation au 31 décembre 2024 pour 351 K€, comme au 31 décembre 2023; au premier semestre 2024, la Société a réévalué ce projet dont les coûts de mise en œuvre et d'opérabilité ne présentaient plus d'avantage économique par rapport aux modes de production validés. Les derniers travaux de développement ont

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

confirmé la qualité technique de la machine mais les conditions économiques d'exploitation ont justifié la dépréciation de cet actif dans son intégralité au 31 décembre 2024.

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 2024 s'élève à 295 K €.

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
- * autres immobilisations incorporelles : 10 ans
- * installations techniques : 5 à 10 ans
- * matériel et outillage industriels : 2 à 5 ans
- * installations générales, agencements et aménagements divers : 5 à 10 ans
- * matériel de bureau : 3 à 5 ans
- * matériel informatique : 3 à 5 ans
- * mobilier : 3 à 10 ans.

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

Stocks

Les stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation.

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du "premier entré, premier sorti (FIFO)".

Le coût des marchandises et des approvisionnements comprend le prix d'achat hors taxes, incluant les frais d'approche, et frais accessoires.

Les produits et marchandises périmés sont soit sortis des stocks soit dépréciés.

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.

Les stocks d'en cours de production sont évalués à leur coût de production en fonction de leur avancement (fabrication, ensachage et mise en boîte).

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.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Provisions

Toute obligation actuelle résultant d'un événement passé de l'entreprise à l'égard d'un tiers, susceptible d'être estimée avec une fiabilité suffisante, et couvrant des risques identifiés, fait l'objet d'une comptabilisation au titre de provision.

Les provisions pour risque et charges sont constituées de la provision d'indemnités des départs à la retraite et de la provision pour les reversements ou remises aux organismes de recouvrement de la sécurité sociale.

Frais d'émission des emprunts

Les frais d'émission des emprunts sont pris en compte immédiatement dans les charges de l'exercice.

Produits et charges exceptionnels

Les produits et charges exceptionnels tiennent compte des éléments qui ne sont pas liés à l'activité normale de l'entreprise.

A ce titre, suite à l'accord signé en décembre 2024 avec Primex afin de permettre à ce dernier de céder à un tiers les droits d'exploitation d'Ozalin en Europe, la Société a constaté un produit exceptionnel de 3,5 millions d'euros sur l'exercice, dont le premier versement de 1,75 million d'euros a été reçu en décembre 2024, les deux autres arrivant en décembre 2025 et juin 2026.

Continuité d'exploitation

La Société a procédé à une revue spécifique de son horizon de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir et ce jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2025, du fait de l'échéance BEI, en prenant en compte la trésorerie disponible à date et le pilotage strict de celle-ci.

Compte tenu de cette situation, à la date de dépôt du présent document, la situation de trésorerie est insuffisante pour couvrir au moins les besoins opérationnels des 12 prochains mois, représentative d'une incertitude significative sur la continuité d'exploitation.

Afin de remédier à cette situation, la Société recherche des solutions de financements adaptées parmi lesquelles :

- la signature de partenariats industriels aux Etats-Unis pour son actif ADV7103,
- une levée de fonds soutenue par certains actionnaires historiques de la Société,
- la restructuration de sa dette bancaire,

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver des solutions de financement adaptées, elle pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

Les états financiers présentés n'incluent aucun ajustement de la valeur comptable des actifs et passifs qui pourrait être nécessaire si la Société n'était pas en mesure de poursuivre son exploitation.

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 :

- conclure de nouveaux contrats à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait été en mesure d'obtenir dans des circonstances différentes ;
- retarder le développement de ses programmes, voire de les annuler totalement.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risque de crédit

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

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

Risque de change

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2024, 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 en l'absence de transactions significatives libellées en USD.

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.

Ventilation du chiffre d'affaires

Les ventes de marchandises concernent Sibnaya[®] et deux produits commercialisés dans le cadre de licences d'exploitation dans le domaine de l'épilepsie : Likozam[®] et Levidcen[®].

- 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 au Royaume-Uni, aux pays du Nord de l'Europe et à l'Espagne. En 2021, l'AMM obtenue en avril en Europe et en juin en Grande-Bretagne explique également la poursuite de la croissance des ventes. En 2024, Sibnaya[®] a généré des ventes brutes de 2,2 millions d'euros (contre 1,9 million d'euros en 2023) et a continué de tirer la croissance globale d'Advicenne. En France, la performance est solide, avec une croissance de 40% sur l'exercice. Dans les pays couverts par des partenariats commerciaux, Advicenne estime, sur la base des royalties, les ventes de ses partenaires sur leurs marchés respectifs à 4,1 millions en 2024. Ainsi, les ventes estimées de Sibnaya[®] en Europe et au Moyen-Orient représenteraient 6,0 millions d'euros, en hausse de 135% par rapport à 2023.
- Dans les pays où le prix, ou bien les conditions de remboursement, n'ont pas encore été arrêtés par l'administration, le chiffre d'affaires annuel correspond aux ventes brutes diminuées des taxes et remises fixées par les autorités de tutelle. Ces taxes et remises, constatées sur la base des meilleures estimations de la Société ou des mises en recouvrement reçues de l'administration, représentent 2 275 K€ en 2024 et 1 991 K€ en 2023, pour des ventes brutes totales de respectivement 4 877 K€ et 4 458 K€, leur augmentation expliquant l'évolution du chiffre d'affaires sur ces périodes.
- Les ventes en France de Likozam[®], commercialisé sous un statut d'accès précoce, et celles de Levidcen[®], sont en hausse en 2024 comparativement à 2023.

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2024		31 décembre 2023	
	Montant	Pourcentage	Montant	Pourcentage
Ventes de marchandises Union Européenne	4 708	97%	4 323	96%
Ventes de marchandises reste du monde	169	3%	135	5%
Chiffre d'affaires marchandises	4 877	100%	4 458	100%

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Autres produits d'exploitation

Les revenus des partenariats correspondent pour 35 K€ en 2024 contre 46 K€ en 2023, à des royalties reçues de Primex Pharmaceuticals AG sur les ventes d'Ozalin® dans le cadre du contrat de cession d'actifs.

Ils comportent également 470 K€ de redevances sur les ventes réalisées sur l'exercice 2024 par les partenaires commerciaux d'Advicenne.

Retraite – avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 32 K€ en 2024 contre 28 K€ en 2023.

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

	31 décembre 2024	31 décembre 2023
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	3.43%	3.30%
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 au passif de la Société.

Immobilisations

Etat exprimé en euros		Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2024
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	374 312		102 230			476 542
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	374 312		102 230			476 542
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencé aménagement						
	Instal. technique, matériel outillage industriels	779 941		247 313		29 528	997 726
	Instal. agencement, aménagement divers	43 651					43 651
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, mobilier	133 871				1 454	132 416
	Emballages récupérables et divers						
Immobilisations corporelles en cours	2 587 395		110 344	338 543		2 359 196	
Avances et acomptes							
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	3 544 857		357 657	338 543	30 982	3 532 989	
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	178 844		2 488 338		2 494 624	172 558
TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	178 844		2 488 338		2 494 624	172 558	
TOTAL		4 098 013		2 948 225	338 543	2 525 604	4 182 090

La valeur brute des immobilisations en cours et avances représentent les versements effectués dans le cadre de la fabrication d'une nouvelle ensacheuse, et la part activable des montants de travaux de développement industriel pharmaceutique réalisés dans le cadre de ce projet.

En 2024, la Société a réévalué ce projet dont les coûts de mise en œuvre et d'opérabilité ne présentaient plus d'avantage économique par rapport aux modes de production validés. Les derniers travaux de développement ont confirmé la qualité technique de la machine mais les conditions économiques d'exploitation ont justifié la dépréciation de cet actif dans son intégralité au 31 décembre 2024.

Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2024
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Fonds commercial				
	Autres immobilisations incorporelles	99 291	75 012		174 304
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	99 291	75 012		174 304
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	763 708	151 667	20 916	894 459
	Autres Instal., agencement, aménagement divers	8 569	4 283		12 852
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	100 645	20 731	891	120 485
	Emballages récupérables et divers				
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	872 922	176 681	21 807	1 027 796	
TOTAL		972 213	251 694	21 807	1 202 100

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autres	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
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 Agencet aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

Annexe libre

Etat exprimé en euros

Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2024 :

Types de titres	BSPCE 2017 pool 1	BSPCE 2017 pool 2	PMI BSPCE	CS BSPCE 2019
Date attribution	11/07/2017 04/10/2023***	11/07/2017 04/10/2023***	07/12/2018	13/06/2019
Prix d'exercice par action	7.54 € 7.39 €***	7.54€ 7.39 €***	11.74€	10.52€
Durée de validité	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	62 000	16 000	40 000	15 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	0	0	40 000	15 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	310 000 316 200*	80 000 81 600*	40 000	15 000

Types de titres	BSPCE 2020	BSPCE 2021 - Pool 1	BSPCE 2021 - Pool 2 DL
Date attribution	16/07/2020	03/12/2021	03/12/2021
Prix d'exercice par action	7.24€	8.47€	8.47€
Durée de validité	31/08/2030	03/12/2021	03/12/2021
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	45 000	35 000	250 000
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	45 000	35 000	0
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	45 000	35 000	0

Types de titres	BSPCE 2021 - Pool 3	AGA 2024 pool 1	AGA 2024 pool 2	BSA 2024 pool 1*
Date attribution	03/12/2021	18/09/2024	18/09/2024	18/09/2024
Prix d'exercice par action	8.47€	0 €	0 €	0 €
Durée de validité	03/12/2021			18/09/2025
Nombres de bons en vigueur au 31/12/23	131 000			
Nombres de bons en vigueur au 31/12/24	66 000	200 000	315 000	235 000
Nombres maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/24	66 000	200 000	315 000	235 000

* Documentation juridique finale non obtenue

*** BSPCE 2017 : Suite à l'augmentation de capital de octobre 2023 avec maintien du DPS, ajustement du nombre d'instrument et du prix d'exercice conformément au contrat des bons

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros	Capitaux propres clôture 31/12/2023	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2024
Capital social	2 464 734				2 464 734
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	6 627 700				6 627 700
Ecart de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(14 195 743)	(7 527 667)			(21 723 410)
Résultat de l'exercice	(7 527 667)	7 527 667		(6 463 949)	(6 463 949)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	(12 609 376)			(6 463 949)	(19 073 325)

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 (12 609 376)

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif (12 609 376)

² Dont variation due à des modifications de structure au cours de l'exercice

Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (6 463 949)

Le capital social d'Advicenne s'élève à 2 464 734 euros et est constitué de 12 323 671 actions de valeur nominale 0,20 euros.

Provisions

Etat exprimé en euros		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2024
PROVISIONS REGLEMEENTES	Reconstruction gisements miniers et pétroliers				
	Provisions pour investissement				
	Provisions pour hausse des prix				
	Provisions pour amortissements dérogatoires				
	Provisions fiscales pour prêts d'installation				
	Provisions autres				
	PROVISIONS REGLEMEENTES				
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	Pour litiges				
	Pour garanties données aux clients				
	Pour pertes sur marchés à terme				
	Pour amendes et pénalités				
	Pour pertes de change				
	Pour pensions et obligations similaires	27 895	32 053	27 895	32 053
	Pour impôts				
	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour charges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres	1 685 823			1 685 823	
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	1 713 718	32 053	27 895	1 717 876
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations } incorporelles corporelles des titres mis en équivalence titres de participation autres immo. financières		2 279 262		2 279 262
	Sur stocks et en-cours	63 300	17 574	63 300	17 574
	Sur comptes clients	45 695	140 013	45 695	140 013
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	108 995	2 436 849	108 995	2 436 849
TOTAL GENERAL		1 822 713	2 468 902	136 890	4 154 724
Dont dotations et reprises } - d'exploitation - financières - exceptionnelles			2 468 902	136 890	
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice calculée selon les règles prévues à l'article 39-1.5e du C.G.I.					

Le poste "Autres" des provisions pour risques et charges comprend 1 686 K€ 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.

Le poste "Immobilisations Corporelles" pour 2,3 M€ comprend la dépréciation complète de l'outil de production.

Créances et Dettes

Etat exprimé en euros		31/12/2024	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	172 558	172 558	
	Clients douteux ou litigieux	140 013	140 013	
	Autres créances clients	3 189 675	2 439 675	750 000
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	3 990	3 990	
	Impôts sur les bénéfices	295 435	295 435	
	Taxes sur la valeur ajoutée	244 132	244 132	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers			
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers			
Charges constatées d'avances	142 491	142 491		
TOTAL DES CREANCES		4 188 294	3 438 294	750 000
(1) Prêts accordés en cours d'exercice				
(1) Remboursements obtenus en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2024	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)	728	728		
	Emp. dettes ets de crédit à plus lan à l'origine (1)	18 103 389	11 794 406	6 308 983	
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	82 875	82 875		
	Fournisseurs et comptes rattachés	2 031 056	2 031 056		
	Personnel et comptes rattachés	322 294	322 294		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	442 660	442 660		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	14 828	14 828		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	5 854 699	146 984	5 707 715	
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés (2)				
	Autres dettes	9 543	9 543		
	Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance					
TOTAL DES DETTES		26 862 072	14 845 374	12 016 698	
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice	137 246				
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice	1 143 943				
(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 l'été 2021, reculant d'autant leur remboursement. Ces PGE sont comptabilisés en "Emprunts dettes auprès des établissements de crédit" conformément à leurs termes contractuels.

Produits à recevoir (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variation:	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients	1 858 111	153 174	1 704 937	N/S
Autres créances	3 990	9 130	(5 140)	-56,30
TOTAL	1 862 101	162 305	1 699 796	N/S



Produits à recevoir (détail)
au 31/12/2024

Libellé	Montant
Clients FAE	1 858 111
Autres produits	3 990
Totalisation	1 862 101

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	3 243 129	2 370 795	872 334	36,80
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	633 348	673 434	(40 086)	-5,93
Dettes fiscales et sociales	460 771	570 615	(109 844)	-19,23
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	4 337 247	3 614 843	722 404	19,95

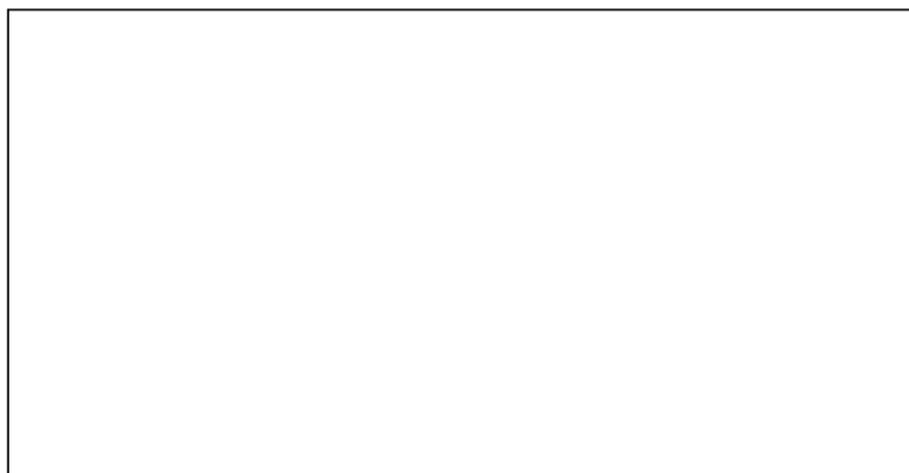


Charges à payer (détail)
au 31/12/2024

Libellé	Montant
Intérêts courus	3 243 129
Fournisseurs FNP	633 348
Dettes fiscales et sociales	460 770
Totalisation	4 337 247

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2024	31/12/2023	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	142 491	165 301	(22 811)	-13,80
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	142 491	165 301	(22 811)	-13,80



Effectif moyen

		31/12/2024	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures		14	
	Professions intermédiaires			
	Employés		1	
	Ouvriers			
	TOTAL		15	

--

Engagements financiers

Etat exprimé en euros	31/12/2024	Engagement: financiers donnés	Engagement: financiers reçus
Effets escomptés non échus			
Avals, cautions et garanties			
Engagements de crédit-bail			
Engagements en pensions, retraite et assimilés			
Autres engagements Néant			
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

31/12/2024

ACCROISSEMENTS	Provisions réglementées	
	Autres	
ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		

ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation	
	Provision IDR	32 053
	Autres	
ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		32 053

Au 31/12/2024, le montant des déficits fiscaux reportables est de 101 937 120 €.