



Société anonyme au capital de 1.713.128,80 euros

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

RCS Paris 497 587 089

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document d'enregistrement universel a été déposé le 22 décembre 2020 auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »), en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n° 2017/1129 (le « **Règlement** »), sans approbation préalable conformément à l'article 9 du Règlement.

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

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

TABLE DES MATIERES

1.	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	10
1.1	Identité des personnes responsables du Document d'Enregistrement Universel.....	10
1.2	Déclaration des personnes responsables	10
1.3	Déclarations ou rapport d'experts.....	10
1.4	Attestation relative aux informations provenant de tiers	10
1.5	Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	10
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	11
2.1	Identité des contrôleurs légaux	11
2.2	Changement éventuel.....	11
3.	FACTEURS DE RISQUES.....	12
3.1	Risques liés à l'environnement réglementaire sur lequel intervient la Société et à la mise en œuvre de sa stratégie.....	14
3.1.1	La Société ou ses distributeurs ne peuvent garantir le niveau de prix de vente et de remboursement de ses médicaments.	14
3.1.2	Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits. Et il est également possible qu'une autorisation de mise sur le marché soit conditionnée.	14
3.1.3	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....	16
3.2	Risques liés à l'activité de la Société.....	17
3.2.1	Risques liés au développement clinique des produits	17
3.2.2	La Société pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.	18
3.2.3	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.	18
3.2.4	La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.	19
3.2.5	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société.....	19
3.2.6	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits	20
3.2.7	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine et peut être violée par des tiers.	21
3.3	Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société	23
3.3.1	La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés	23
3.3.2	La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.	25
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.	25
3.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.	26

3.3.5	La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'elle sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe	26
3.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques	27
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir	28
3.4	Risques financiers	29
3.4.1	Risque de liquidité	29
3.4.2	Risques liés aux pertes historiques et futures	30
3.4.3	Risque de dilution	31
3.4.4	Risques liés au crédit d'impôt recherche	31
3.5	Risques Liés à la crise de la COVID-19	32
3.6	Assurances et couverture de risques	32
3.7	Faits marquants et litiges	33
4.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	34
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	34
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société	34
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	34
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités	34
5.	APERCU DES ACTIVITES	35
5.1	Principales activités	35
5.1.1	Développement des produits thérapeutiques	35
5.1.2	ADV7103 : candidat-médicament au stade le plus avancé	38
5.1.3	Commercialisation des produits thérapeutiques dont ADV7103	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	72
5.2.5	Priorité en matière d'aires thérapeutiques	79
5.3	Evènements importants dans le développement des activités du Groupe	79
5.4	Stratégie et objectifs	82
5.5	Dépendance du Groupe	82
5.5.1	Brevets et demandes de brevets	82
5.6	Indicateurs du positionnement concurrentiel	85
5.7	Investissements	87
5.7.1	Investissements réalisés aux cours des trois derniers exercices	87
5.7.2	Investissements en cours et futurs	88
5.7.3	Questions environnementales	88
6.	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	89
6.1	Description sommaire du Groupe	89
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	89
7.	Examen de la situation financière et du résultat	90
7.1	Situation financière	90

7.1.1	Evolution et activités de la Société	90
7.1.2	Les indicateurs clés de performance	91
7.1.3	Evolution future probable des activités de la Société	92
7.2	Résultats d'exploitation	92
7.2.1	Facteurs importants influant sensiblement le résultat d'exploitation de la Société	92
7.2.2	Formation du résultat net.....	93
8.	Tresorerie et capitaux.....	95
8.1	Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement	95
8.1.1	Financement par le capital	95
8.1.2	Financement par avances remboursables et subventions	96
8.1.3	Financement par le crédit d'impôt recherche	97
8.1.4	Financement par emprunt	97
8.1.5	Engagement hors bilan au 31 décembre 2019	98
8.2	Flux de trésorerie	99
8.2.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	99
8.2.2	Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement.....	101
8.2.3	Flux de trésorerie liés aux opérations de financement.....	102
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	105
9.1	Environnement réglementaire en matière de Recherche & Développement de produits pharmaceutiques	105
9.1.1	Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne	106
9.1.2	Cadre réglementaire aux Etats-Unis	107
9.2	Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments	109
9.2.1	France et Europe	109
9.2.2	Contexte aux Etats-Unis	112
10.	informations sur les tendances	113
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice.....	113
10.2	Evènements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société	113
11.	Prévisions ou estimations du bénéfice.....	114
11.1	Prévision ou estimation du bénéfice publié	114
11.2	Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions	114
11.3	Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables.....	114
12.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale.....	115
12.1	Dirigeants et administrateurs	115
12.1.1	Direction.....	115
12.1.2	Conseil d'administration	116
12.1.3	Autres mandats sociaux	120
12.1.4	Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration	124

12.1.5	Biographies sommaires des membres de la direction et du conseil d'administration	125
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale	129
13.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	131
13.1	Rémunérations versées et avantages en nature	131
13.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	145
14.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	146
14.1	Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice	146
14.2	Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société	146
14.3	Informations sur les comités spécialisés	147
14.3.1	Comité d'audit	147
14.3.2	Comité des nominations et des rémunérations	149
14.4	Gouvernement d'entreprise	152
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	154
15.	SALARIES	155
15.1	Ressources humaines	155
15.1.1	Organigramme opérationnel à la date du Document d'Enregistrement Universel	155
15.1.2	Nombre et répartition des effectifs	155
	Réparation par statut	155
15.1.3	Représentation du personnel	156
15.2	Participations et stock-options des mandataires sociaux	156
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	157
16.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	158
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société	158
16.2	Existence de droits de vote différents	159
16.3	Contrôle direct ou indirect de la Société	159
16.4	Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	159
17.	Transactions avec des parties liées	160
17.1	Détail des transactions avec les parties liées	160
17.2	Rapports du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées	160
18.	INFORMATIONS FINANCIERES concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur	164
18.1	Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2017, 2018 et 2019	164
18.1.1	Compte de résultat et Etat du résultat global	164
18.1.2	Etat de la situation financière : actif	165
18.1.3	Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	165
18.1.4	Etat des flux de trésorerie	166
18.1.5	Tableau de variation des capitaux propres	167
18.1.6	Notes Annexes	168

18.2	Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 30 juin 2018 et 2019, et des comptes consolidés selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2020	199
18.2.1	Compte de résultat et Etat du résultat global	199
18.2.2	Etat de la situation financière : actif	199
18.2.3	Etat de la situation financière : capitaux propres et passif	200
18.2.4	Etat des flux de trésorerie	200
18.2.5	Tableau de variation des capitaux propres	201
18.2.6	Notes Annexes	202
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	216
18.3.1	Audit indépendant : Rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2019	216
18.3.2	Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2020	218
18.3.3	Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux	220
18.3.4	Informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement Universel n'étant pas tirées des états financiers	220
18.4	Politique en matière de dividendes	220
18.4.1	Description de la politique en matière de dividendes	220
18.4.2	Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2017, 2018 et 2019	220
18.4.3	Procédures judiciaires et d'arbitrage	220
18.5	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	220
19.	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES	221
19.1	Capital social	221
19.1.1	Montant du capital social	221
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital	221
19.1.3	Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière	221
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	223
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	229
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	234
19.1.7	Historique du capital social	234
19.2	Acte constitutif et statuts	239
19.2.1	Objet social (article 3 des statuts)	239
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions	239
19.2.3	Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle	239
20.	CONTRATS IMPORTANTS	240
20.1	Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209	242
20.2	Contrats conclus dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG de certains actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait	243
20.2.1	Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG	243
20.2.2	Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016	245

20.3	Contrats d'approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service	246
20.3.1	Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services.....	246
20.3.2	Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm.....	247
20.3.3	Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg.....	247
20.4	Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d'Investissement et la Société.....	248
20.4.1	Caractéristiques financières du Prêt	248
20.4.2	Engagements pris au titre du Prêt.....	248
20.4.3	Remboursement anticipé du Prêt.....	249
20.4.4	Rémunération complémentaire	249
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES	250
22.	GLOSSAIRE	251
23.	ANNEXES	253
23.1	Comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2019	253
23.2	Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2019.....	253

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

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

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

- les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant aux sections 20.1 et 20.2 du Document de référence 2017 ; (<https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20181203-Document-de-référence-2017.pdf>)
- les comptes individuels semestriels résumés établis conformément à la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adoptée dans l'Union Européenne de la Société pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2018 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant aux sections 20.3, et 20.4 du Document de référence 2017 ; (<https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/20181203-Document-de-référence-2017.pdf>)
- les comptes individuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel 2018 ; (<https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/Advicenne-Document-dEnregistrement-Universel-du-19-12-2019.pdf>) et
- les comptes individuels semestriels résumés établis conformément à la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adoptée dans l'Union Européenne de la Société pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2019 et le rapport des commissaires aux comptes correspondant figurant à la section sections 18.2 du Document d'Enregistrement Universel 2018.

<https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/12/Advicenne-Document-dEnregistrement-Universel-du-19-12-2019.pdf>

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

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

Informations prospectives

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

1.2 Déclaration des personnes responsables

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le Document d'Enregistrement Universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

Fait à Paris
le 22 décembre 2020

André Ulmann
Directeur Général

1.3 Déclarations ou rapport d'experts

Néant.

1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers

Néant.

1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente

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

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Identité des contrôleurs légaux

Commissaires aux comptes titulaires

KPMG SA

représenté par Stéphane Devin, associé

51, Rue Saint Cyr, 69338 LYON cedex

Date de début du premier mandat : 24 mai 2019

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

IMPLID Audit

représenté par Alain Descoins, associé

79, cours Vitton, 69006 LYON

Date de début du premier mandat : 24 mai 2019

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

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

2.2 Changement éventuel

Néant

3. FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce ses activités dans un environnement évolutif comportant des risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document d'Enregistrement Universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société. Pour répondre aux exigences de la nouvelle réglementation dite « Prospectus 3 » applicable depuis le 21 juillet 2019, la présentation du chapitre « Facteurs de Risques » du présent document a été revue afin d'en améliorer la lisibilité. Conformément à cette nouvelle réglementation, seuls les risques significatifs et spécifiques à la Société sont présentés dans le présent chapitre.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact négatif sur l'activité et le développement de la Société, ainsi que sa situation financière, la Société a établi une cartographie des risques, régulièrement 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
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.
3.1.2	Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits. Et il est également possible que l'autorisation de mise sur le marché soit conditionnée.
3.1.3	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.
3.2.	Risques liés à l'activité de la Société
3.2.1	Risques liés au développement clinique des produits
3.2.2	La Société pourrait être amenée à retirer un ou plusieurs de ses produits de la vente en raison d'effets secondaires non détectés lors des essais cliniques.
3.2.3	Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché.

3.2.4	La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la désignation de « médicament orphelin » pour ses produits ou, en cas d'obtention, celle-ci pourrait lui être ultérieurement retirée.
3.2.5	Risques liés à la concurrence sur les marchés visés par la Société
3.2.6	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits
3.2.7	La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société est incertaine, et peut être violée par des tiers.
3.3.	Risques liés à l'organisation et à la gouvernance de la Société
3.3.1	La Société dépend de sous-traitants pour l'essentiel de la fabrication de ses lots cliniques, et à l'avenir, pour la fabrication de ses produits commercialisés.
3.3.2	La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières et produits chimiques nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques et, à terme, à la production en masse de ses futurs produits.
3.3.3	La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.
3.3.4	La Société pourrait ne pas être en mesure de gérer sa croissance interne.
3.3.5	La Société dispose d'une expérience limitée en matière de commercialisation de ses produits et ne peut garantir qu'elle sera en mesure de signer des contrats de partenariats permettant de commercialiser efficacement les produits qu'elle développe.
3.3.6	La Société dépend de certains sous-traitants pour la conduite des essais cliniques
3.3.7	Risques liés au portefeuille de produits de la Société qu'elle pourrait ne pas être en mesure d'enrichir
3.4.	Risques financiers
3.4.1	Risque de liquidité
3.4.2	Risque de dilution
3.4.3	Risques liés aux pertes historiques et futures

3.4.4	Risques liés aux crédits d'impôt recherche
3.5	Risques Liés à la crise de la COVID-19

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

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

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

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

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

3.1.2 Il est possible que la Société n'obtienne ou ne conserve pas l'autorisation de commercialiser ou de fabriquer ses produits. Et il est également possible qu'une autorisation de mise sur le marché soit conditionnée.

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

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

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société a obtenu une AMM pour l'un des produits qu'elle commercialise (Levidcen®), et pour l'ADV6209 un produit en neurologie développé par la Société et commercialisé par la Société Primex.

L'obtention d'une AMM pour chacun des produits thérapeutiques développés par la Société (ADV7103 et d'autres en cours de développement) suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, de son dosage, de sa qualité, de son efficacité ou encore de son innocuité. Les autorités réglementaires pourraient par ailleurs imposer certaines modifications dans la présentation et la fabrication du produit (stabilité, stockage, conditionnement). Le processus d'obtention d'une AMM implique des investissements 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 (tel Elaiapharm) obtiendront ou parviendront à maintenir ce certificat, ni que certaines contraintes supplémentaires liées à ce certificat ne leur seront pas imposées à l'avenir.

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

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

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

Par conséquent, en supposant que la Société obtienne une AMM pour un ou plusieurs de ses candidats-médicaments, la Société continuerait à consacrer des ressources à des enjeux de conformité à la réglementation.

3.1.3 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Risques liés à l'activité de la Société

3.2.1 Risques liés au développement clinique des produits

La Société s'est engagée dans des essais cliniques, avec pour objectif fondamental de développer et de commercialiser des traitements médicamenteux destinés à combattre des pathologies rénales. L'avenir de la Société et sa réussite future repose notamment sur le succès des essais cliniques de son principal candidat-médicament, ADV7103, dans deux indications différentes, puis sur l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ce produit.

Afin de réaliser certains de ses essais cliniques, en particulier ceux de phase III relatifs à ADV7103, la Société a conclu des partenariats (notamment avec des CRO ou des fournisseurs de matériels) et est en conséquence exposée aux risques associés à une dépendance à de tels partenariats et tierces parties (voir en ce sens la section 3.3.6 du Document d'Enregistrement Universel).

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

La Société ne peut garantir que des résultats prometteurs obtenus lors de premiers essais, notamment précliniques, soient confirmés lors d'essais qui suivent. En effet, les essais cliniques de candidat-médicaments ayant démontré un certain succès lors des essais précliniques ou lors des premiers stades des essais cliniques peuvent être difficiles à mettre en place et réaliser (détermination du profil adéquat, recrutement et fidélisation à chaque stade des essais des patients les plus pertinents dans un calendrier compatible avec les moyens financiers de la Société. De façon similaire, tout changement apporté au protocole d'un essai donné (que cela concerne le type et la taille de la population cible ou un changement de dosage) peut modifier substantiellement les résultats de cet essai.

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

Enfin, l'apparition d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard dans le développement des candidat-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 voir de les céder ou de concéder une licence à des partenaires en vue de leur commercialisation.

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

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

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

Même si la Société et/ou l'un ou plusieurs de ses partenaires commerciaux obtiennent l'autorisation de commercialisation leur permettant de vendre les produits thérapeutiques développés par la Société, cette dernière ne peut garantir que ceux-ci obtiendront l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soin et des tiers payants. L'acceptation par le marché dépendra ainsi de plusieurs facteurs et notamment :

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

Même si la Société estime que les candidat-médicaments qu'elle développe sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits via une commercialisation directe mais également au titre des accords conclus avec des partenaires industriels (tel que Primex Pharmaceuticals AG - voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

que ceux de la Société pourraient décider de développer des produits concurrents en y consacrant des ressources et une expérience en matière de développement clinique, gestion, fabrication, commercialisation et recherche beaucoup plus importantes que celles de la Société.

La Société considère que les candidat-médicaments qu'elle développe et plus particulièrement ADV7103 pourraient constituer une solution thérapeutique pionnière/innovante dans le traitement de maladies orphelines néphrologiques et neurologiques. Néanmoins, malgré ce positionnement original, le fait qu'elle dispose de la désignation « maladie orpheline » pour certains candidat-médicaments qu'elle développe et son savoir-faire, la Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas, concomitamment ou ultérieurement, des solutions thérapeutiques alternatives rendant moins attractives ou obsolètes celles actuellement développées par la Société ou qui leur seront préférées par les centres médicaux, les médecins ou les patients.

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

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

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

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

Des défauts de fabrication nuisant à la fiabilité des produits 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.

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

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

Le projet économique de la Société repose notamment sur un portefeuille de brevets protégeant la formulation et les applications d'ADV7103. A la date du Document d'Enregistrement Universel, la très grande majorité des brevets ont été délivrés, à l'exception d'une demande de brevet divisionnaire pour le citrate qui est en cours d'examen au Japon. Cependant, il n'y a aucune certitude que ceux-ci ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ou qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers qui couvriraient des compositions, procédés ou produits similaires. L'absence d'une protection suffisamment étendue, l'invalidation ou le contournement de ses brevets 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 quelle jugera opportuns. En particulier, la Société entend poursuivre sa politique de protection de nouvelles formulations.

Toutefois, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'elle rencontre des difficultés dans le cadre du dépôt et de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle futurs ;

- les droits de propriété intellectuelle de la Société soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter. La délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit ni la validité ni l'opposabilité, des tiers pouvant mettre en cause ces deux aspects. Des actions en justice ou auprès des offices et/ou juridictions compétents pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux, son savoir-faire ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, 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 face à ses concurrents. En outre, certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de manière aussi efficace qu'en Europe ou aux Etats-Unis.
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets, du savoir-faire ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence. Les collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ou ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société. Par ailleurs, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, données ou renseignements aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En outre, les sous-traitants de la Société sont tenus de respecter des normes strictes relatives à la fabrication des produits pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Fabrication ou *Good Manufacturing*

Practices). La mise en œuvre de ces règles instaurées par les autorités de tutelles compétentes peut s'avérer complexe et coûteuse.

Toute défaillance de la part de ces sous-traitants, notamment en cas de non-respect des bonnes pratiques, d'approvisionnement hors des délais contractuels impartis ou de non-validation de tout ou partie d'un lot produit due en particulier à une qualité insuffisante, pourrait entraîner un retard dans la fabrication d'un lot de produits, avoir des conséquences sur le calendrier de développement et/ou de commercialisation, voire entraîner la suspension de la fabrication d'un produit. La responsabilité de la Société pourrait également être engagée auprès de ses autorités de 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 GMP), ou encore des poursuites judiciaires, administratives et pénales.

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

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

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

Ainsi, malgré les capacités de production d'Elaiapharm, la Société envisage éventuellement de rechercher un deuxième site de production/un deuxième CMO afin de limiter ces risques pour ADV7103. Néanmoins, la mise en œuvre de cette solution alternative peut être délicate et coûteuse dans

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

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

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

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

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

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 recherche, de développement et de commercialisation, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques, et nuire gravement à la capacité de la Société à déployer avec succès sa stratégie d'entreprise. La Société a souscrit des assurances « hommes clés » pour certains de ses dirigeants afin de limiter ce risque.

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

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

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

Pour ce faire, la Société devra :

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

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

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

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

La Société a choisi de conclure de 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 sa capacité à signer des partenariats de distribution pour commercialiser ses produits à grande échelle et sur de nouveaux marchés, de la qualité des conditions de ceux-ci et du respect de leurs engagements par les distributeurs.

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

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

Le succès de commercialisation dépendra également de la capacité de la force commerciale de la Société à obtenir l'acceptation de ses médicaments par le marché (voir en ce sens la section 3.3.2 « *Les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché* »).

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

La commercialisation d'ADV6209 dépendra notamment des efforts marketing et commerciaux déployés par Primex ainsi que de sa capacité à vendre le traitement développé par la Société. Toute défaillance de la part de Primex aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement et ses perspectives. De plus, Primex pourrait résilier unilatéralement le contrat de cession ce qui pourrait entraîner un retard dans la commercialisation d'ADV6209 et amener la Société à rechercher un nouveau partenaire pour la commercialisation d'ADV6209 ou la contraindre à augmenter sa propre capacité de marketing et de vente. La Société ne peut garantir qu'elle serait alors en mesure de conclure un contrat avec un partenaire de même qualité ou à des conditions économiques équivalentes ou encore d'engager les ressources financières et humaines nécessaires afin de réorganiser ses forces de vente en conséquence.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, Levidcen® et Liko zam®, les seuls produits commercialisés par la Société grâce à une AMM, et ADV7103, en statut ATU nominative, sont distribués en direct.

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

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

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

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

La Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou même de préserver et renouveler ses relations existantes avec ces entreprises spécialisées à des conditions commercialement acceptables, notamment en raison de la concurrence forte entre 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'un CRO, son manque de professionnalisme, voire une cessation d'activité, pourrai(en)t affecter ses relations avec la Société. Dans la mesure où la Société se verrait obligée de changer de sous-traitants, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la bonne tenue de ses essais cliniques. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. En cas de refus par l'autorité de tutelle compétente d'approuver ledit changement, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre CRO ce qui pourrait retarder le développement, de ses produits et accroître leurs coûts de développement.

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

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

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

Dès lors, le non-respect par un CRO de ses obligations contractuelles ou réglementaires, notamment des Bonnes Pratiques Cliniques, pourrait entraîner un retard dans la réalisation, la suspension 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

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

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

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

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de liquidité

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles de la Société ont été respectivement de -5.728 K€, -9.475 K€, -10.181 K€ et -5.801K€ pour les exercices clos les 30 juin 2020, 31 décembre 2019, 2018 et 2017.

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

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

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

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

La Société a également conclu un contrat de prêt dans le cadre d'un emprunt garanti par l'état (PGE) pour un montant de 4,3M€, remboursable en une seule fois au terme de sa maturité d'un an, avec la possibilité de prolonger l'emprunt pour une période de 5 ans. (voir notamment section 8.1.4 du Document d'Enregistrement Universel)

La Société a procédé à la date d'émission du présent Document d'Enregistrement Universel, à une revue spécifique de son risque de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au quatrième trimestre 2021, sur la base de sa trésorerie disponible à date. Par ailleurs, les négociations en cours avec des partenaires commerciaux, notamment dans le cadre du lancement commercial en Europe d'ADV7103 attendu en 2021 devraient permettre d'étendre l' horizon de liquidité de la Société jusqu'au troisième trimestre 2022, sans tenir compte des 12,5 M€ de financement complémentaire de l'emprunt de la BEI dont les conditions ne sont pas remplies à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir conditions dans la section 20.4 du Document d'Enregistrement universel).

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

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

- la conduite de l'étude clinique de phase III dans l'ATRD aux États-Unis.
- Ses objectifs de revenus sur les deux prochaines années.

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

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

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

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

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

3.4.2 Risques liés aux pertes historiques et futures

La Société est déficitaire depuis qu'elle a commencé ses activités en 2007. La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Le déficit cumulé de la Société depuis sa création ressortant des états financiers individuels IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 s'élève à 46,3 millions d'euros, et au 30 juin 2020 à 54,0 millions d'euros.

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

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

- la Société va devoir payer des droits de dépôt de demandes d'autorisation de commercialisation aux organismes chargés des autorisations de mise sur le marché ;
- au fur et à mesure du développement de son portefeuille de brevets, les dépenses de la Société liées au dépôt de demandes de brevet et d'entretien de ses brevets vont augmenter ;
- la Société va devoir faire fabriquer les produits qu'elle commercialisera en quantités plus importantes que pour les essais cliniques ; et
- la Société va étoffer son portefeuille de produits.

Jusqu'à présent, Levidcen® et Liko zam® ont généré la majorité du chiffre d'affaires, pour un montant global de 1.663 K€ pour l'exercice 2019 et 963 K€ euros pour l'exercice 2018. Depuis 2019, ADV7103 est disponible sur le marché sous un statut d'ATU nominative et ensuite de cohorte, et génère ses premiers revenus. Les revenus de partenariat de 5000 K€ pour l'exercice 2018 proviennent des paiements d'étapes au titre du partenariat conclu entre la Société et Primex (voir en ce sens la section 20.2.2 du Document d'Enregistrement Universel) et les autres produits de 921 K€ pour l'exercice 2019 et 961 K€ euros pour l'exercice 2018 essentiellement liés au crédit d'impôt recherche.

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

3.4.3 Risque de dilution

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

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

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

3.4.4 Risques liés au crédit d'impôt recherche

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

La Société a bénéficié d'un CIR au titre des années 2019, 2018, et 2017 de 879 K€, 821 K€ et de 870 K€ respectivement.

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

3.5 Risques Liés à la crise de la COVID-19

La pandémie de COVID-19 a depuis son apparition un impact essentiellement sur l'activité clinique de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène actuellement en Europe et aux Etats-Unis. Compte tenu de la grande incertitude sur les évolutions de la pandémie de Covid-19, des mesures de confinement prises dans le monde et d'un éventuel ralentissement économique qui pourrait en découler, notamment aux Etats-Unis, l'impact de cette crise sur les activités de la Société et donc sur ses résultats futurs est difficile à évaluer.

La Société précise qu'elle a décidé de tirer parti de la pause imposée dans les études cliniques en cours pour revoir ses protocoles et soumettre aux autorités américaine et européenne des protocoles simplifiés afin de faciliter leur mise en œuvre. Au total, le retard induit par la crise sanitaire est estimé à environ 12 mois.

Le processus d'enregistrement d'ADV7103 en Europe pour la dRTA, centralisé, a suivi son cours comme prévu sans avoir été impacté par la crise dans la mesure où il repose sur des études terminées.

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

A la date du présent rapport, la majorité des salariés est en télétravail avec une présence minimale au bureau pour assurer le lien social dans le respect de protocoles sanitaires mis en place.

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

3.6 Assurances et couverture de risques

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

- une assurance responsabilité civile d'exploitation et produits qui couvre tous dommages corporels, matériels et immatériels, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 2 millions d'euros,
- différentes assurances multirisques couvrant les locaux de la Société à Nîmes, Montbonnot et Paris,

- une assurance multirisques couvrant les stocks de médicaments et candidat-médicaments de la Société ainsi que les produits nécessaires à ses essais cliniques, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 980.000 euros,
- une assurance responsabilité dirigeants qui couvre la responsabilité des dirigeants de la Société, notamment celle du directeur général et du directeur général délégué, ainsi que celle des membres du conseil d'administration, dont le plafond annuel principal de garantie s'élève à 5 millions d'euros, et
- des assurances couvrant chaque étude clinique en cours dont le plafond s'élève à 6 millions d'euro par protocole et 1 million d'euro par patient pour les études cliniques en Europe, 10 millions de dollars par protocole et par patient aux Etats-Unis, et 5 millions de dollars canadiens par protocole et par patient au Canada.

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

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

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 64 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

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 la connaissance de la Société, n'est susceptible d'avoir des effets significatifs sur sa situation financière ou sa rentabilité.

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Advicenne

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

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

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

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

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

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

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

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 4 66 05 54 20

Télécopie : + 33 (0) 4 66 21 23 35

Courriel : info@advicenne.com

Site Internet : www.advicenne.com

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

5. APERCU DES ACTIVITES

5.1 Principales activités

5.1.1 Développement des produits thérapeutiques

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

Son produit phare, ADV7103 (Sibnaya®), fait actuellement l'objet d'essais cliniques à des stades avancés pour deux indications rénales : l'ATRd et la cystinurie.

En 2017, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission Européenne, dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), une maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation d'acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 a récemment obtenu en Europe une opinion positive du Comité du médicament (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA). A la connaissance de la Société, ADV7103 (Sibnaya®) est le premier médicament en passe de recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché par les autorités européennes pour le traitement de l'ATRd.

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

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

Un candidat-médicament ayant reçu une opinion positive de l'EMA en Europe et en Phase III aux US

Le candidat-médicament le plus avancé d'Advicenne, ADV7103 (Sibnaya®), vise le traitement des acidoses tubulaires rénales distales (ATRd), une maladie néphrologique orpheline. L'ATRd se manifeste lorsque les reins n'évacuent pas correctement dans l'urine les charges acides présentes dans le sang suite au métabolisme actif de l'organisme, entraînant de nombreuses complications physiologiques pour compenser le déséquilibre de pH sanguin. Sur la base des résultats positifs de l'étude clinique européenne de phase III, dont les résultats ont été présentés en septembre 2017 au congrès européen de néphro-pédiatrie (ESPN), la Société estime que, une fois approuvé, ADV7103 (Sibnaya®) a le potentiel de devenir un médicament de référence pour le traitement de cette maladie. La Société a soumis en 2019 puis en 2020 à l'EMA une demande d'AMM pour ADV7103 en tant que traitement dans l'ATRd, en intégrant les données à 24 mois de l'étude B22CS (par la procédure dite « centralisée »). La Société a reçu une opinion positive du Comité du Médicament CHMP de l'EMA lors de la réunion mensuelle qui s'est tenue en décembre 2020. Cette opinion positive recommandant l'approbation d'ADV7103 (Sibnaya®) doit dorénavant être validée par la Commission Européenne. La Société attend cette décision dans les prochaines semaines et vise un lancement commercial l'année prochaine en Europe dans certains pays et en 2023 aux Etats-Unis, sous réserve d'une autorisation de mise sur le marché émise par la FDA. ADV7103 est déjà disponible pour certains patients en France via la délivrance d'une

ATU cohorte (Autorisation Temporaire d'Utilisation) ainsi qu'en Suède (programme d'accès au marché précoce), au Danemark, en Espagne et au Royaume-Unis.

En juin 2017, l'Union Européenne a accordé la désignation de médicament orphelin pour ADV7103 dans l'ATRd, et en décembre 2019 pour ADV7103 dans la cystinurie, ce qui permettra à la Société de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation en Europe pendant 10 ans à compter de l'obtention de son AMM. Advicenne a initié aux Etats-Unis et au Canada un essai clinique pivot de Phase II/III avec ADV7103 dans l'ATRd (étude ARENA-2), à la suite de l'obtention de l'autorisation de la FDA pour l'ouverture de l'IND en septembre 2018 et de Santé Canada en octobre 2018. La population ciblée (enfant à partir de 6 mois et adulte) dans cette indication est d'environ 30.000 patients en Europe et 20.000 aux Etats-Unis.

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

La Société mène par ailleurs des travaux de développement précliniques sur d'autres produits dans les domaines de la néphrologie et la neurologie avec un ou plusieurs candidat-médicaments (potentiellement ADV6769 et ADV7037). Advicenne n'exclut pas non plus de nouer des partenariats de développement pour compléter son pipeline.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un modèle commercial rentable à court terme

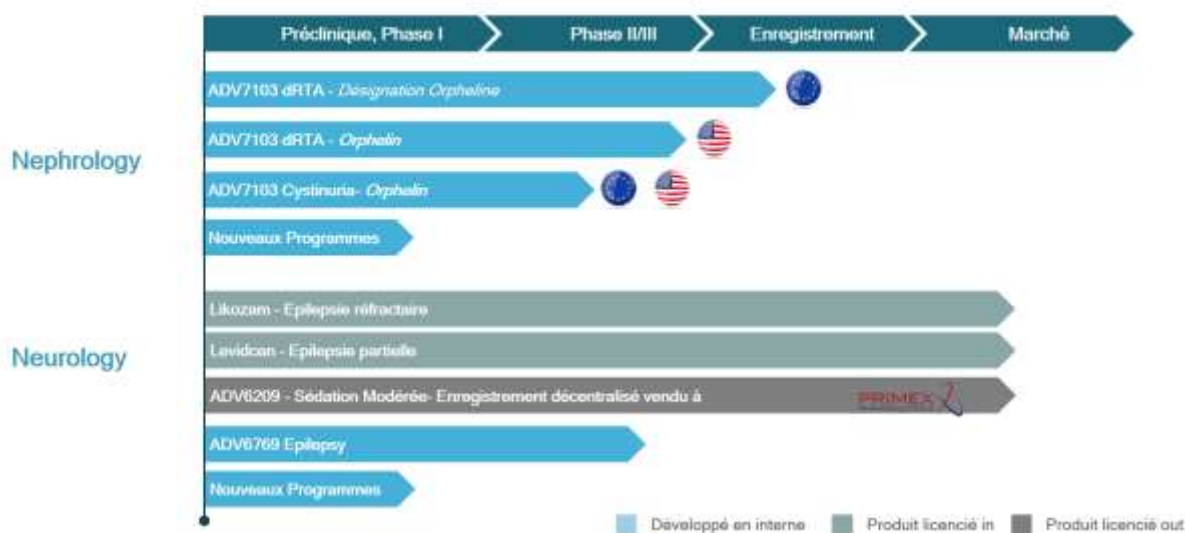
De par sa désignation de médicament orphelin, ADV7103 pourrait bénéficier d'un coût de traitement annuel élevé. De plus, dans tous les pays, l'ATRd et la cystinurie sont des pathologies prises en charge par un nombre très limité de médecins spécialistes hospitaliers (dont à titre principal, des néphro-pédiatres, néphrologues et urologues...) ce qui permettra à la Société d'envisager une optimisation des investissements dédiés à la commercialisation de son produit. Grâce à cette double caractéristique, ADV7103 a le potentiel pour devenir le traitement leader sur ces deux indications, en particulier dans les pays européens à forte demande. La Société après analyse approfondie a fait le choix de commercialiser au moyen de distributeurs afin de limiter l'investissement humain et financier, avec l'objectif d'accélérer le déploiement de ADV7103 en ayant recours à des forces de vente déjà en place sur les territoires visés.

Un portefeuille de produits à un stade avancé

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

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

Figure 1 : Advicenne : portefeuille de produits en développement



5.1.2 ADV7103 : candidat-médicament au stade le plus avancé

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

5.1.2.1 Développement de l'ADV7103 dans l'ATRD : présentation, signes cliniques et traitement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source : Advicenne

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



Source : Advicenne

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

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

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

Source : Advicenne

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

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

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

Marché et concurrence

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

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

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

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

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

Tableau 6 : Détail prévalence formes acquises de l'ATRd

Catégorie	Prévalence de l'ATRd (pour 100,000 personnes)
ATRd génétique	0.09 à 1.3
ATRd – acquise	
Syndrome de Sjögren formes primaires	0.2 à 5.3
Lupus systémique *	1.2 à 7.9
cirrhose biliaire primitive*	2.7 à 4.9
Hépatites autoimmunes*	0.9 à 2.0

Total formes acquises	5.0 à 20.1
Total (génétique plus acquise)	5.09 à 21.4

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

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

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

A la date du Document d'Enregistrement Universel et à la connaissance de la Société, ADV7103 est le seul candidat-médicament à un stade de développement clinique avancé dans l'ATRd aux Etats-Unis et à avoir reçu une opinion positive de l'EMA.

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

L'étude de phase III B21CS menée par la Société a permis de mettre en évidence une très grande hétérogénéité des sels alcalins utilisés en pratique courante.

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 d'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.

ADV7103 : développement pharmaceutique

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

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

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

a) ADV7103-CK / ADV7103-BK granules



b) ADV7103 sachets

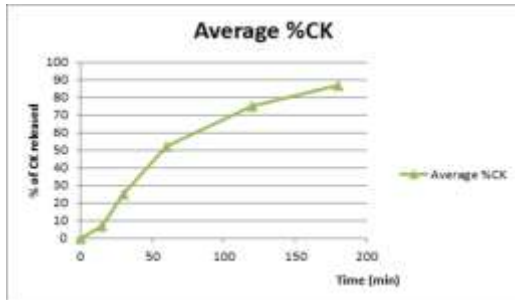
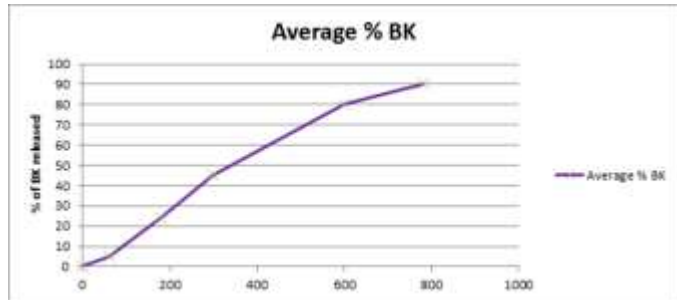


Source : Advicenne

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

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

Figure 8 : ADV7103 : données de pharmacocinétique in vitro

a) Typical dissolution profile of potassium from ADV7103-CK granules during 3 hours**b) Typical dissolution profile of potassium from ADV7103-BK granules during 12 hours**

Source : Advicenne

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

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

Afin d'éviter une altération de la croissance, les agents alcalins doivent être pris en continu et doivent donc couvrir la période de nuit, ce qui correspond à une période de 10 à 12 heures pour les enfants. Pour y parvenir avec les thérapies alcalines existantes, il faut prendre jusqu'à deux doses pendant la nuit pour contrôler l'acidose métabolique car leur effet dure moins de 6 heures. Cela nécessite de réveiller l'enfant chaque nuit pour prendre un médicament dont le goût est particulièrement désagréable. La sécrétion d'hormone de croissance est en effet maximale pendant la nuit. Compte-tenu du nombre d'administrations par jour, le risque de mauvaise observance est élevé. La fréquence d'administration des agents alcalins existants est souvent sub-optimale et peut diminuer l'efficacité du traitement (Chan et Santos, 2007) avec pour conséquence une faible croissance.

Grâce à sa libération prolongée (entre 10 et 12 heures), l'effet thérapeutique d'ADV7103 permet une administration en 2 prises par jour du produit contre 4 à 6 fois/jour pour les formulations existantes, permettant ainsi une amélioration de la qualité de vie des patients et une meilleure tolérance.

Le « scale-up » de la formulation d'ADV7103 a été réalisé en collaboration avec la société Elaiapharm. De nombreux lots de développement de taille industrielle ont d'ores et déjà été produits permettant de couvrir l'ensemble des besoins des études cliniques et de réaliser les études de stabilité nécessaires au dossier d'enregistrement. Le procédé industriel scale-up a été réalisé et est en cours de validation pour pouvoir couvrir les besoins commerciaux au pic. Les produits et procédés mis en œuvre sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication. De plus, il est prévu qu'après la soumission de la demande d'AMM auprès de la FDA, la société Elaiapharm interagisse avec l'agence américaine du médicament (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de produire des médicaments pouvant être commercialisés aux Etats-Unis.

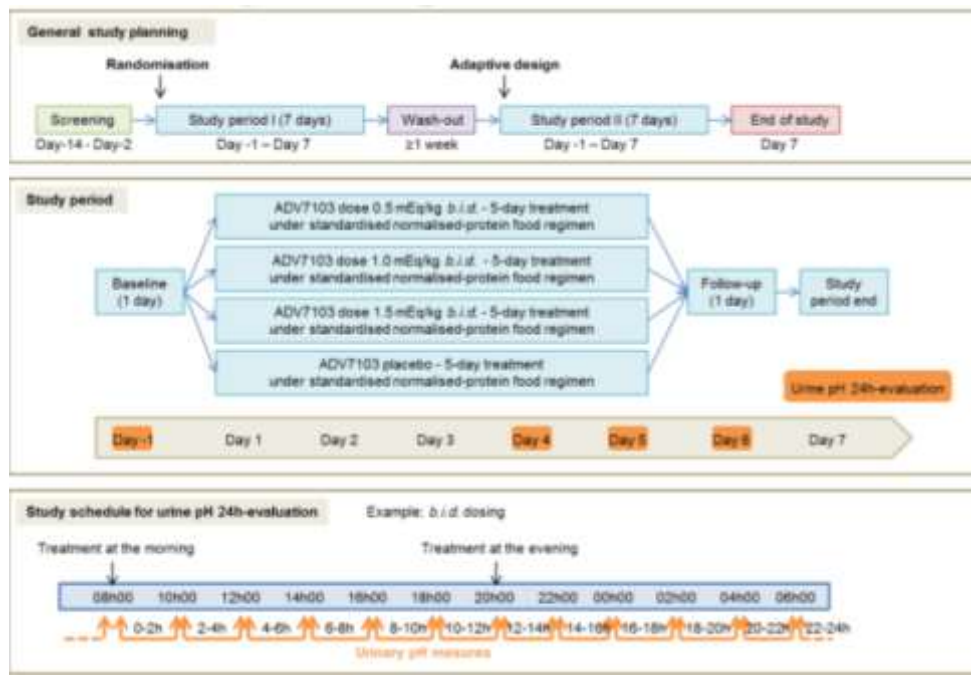
ADV7103 : développement clinique

- **Phase I (étude B03CS)**

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

Protocole de l'étude :

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



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B03CS

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

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

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

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

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

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

Cette étude de phase III comportait 3 périodes afin de pouvoir évaluer l'efficacité d'ADV7103. Dans la première période d'étude (PE I) qui a duré 5 jours, les sujets ont reçu leur traitement alcalinisant habituel appelé standard de traitement, à la dose optimale telle que définie par leur médecin traitant, puis ils ont reçu ADV7103 (ADV7103) en 2 prises par jour dans une deuxième période d'étude (PE II) pour une phase de titration afin de déterminer la dose optimale équivalente, enfin ils ont reçu ADV7103 en 2 prises par jour à la dose optimale stable pendant la troisième période d'étude (PE III).

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

Protocole de l'étude B21CS :



Source : Advicenne

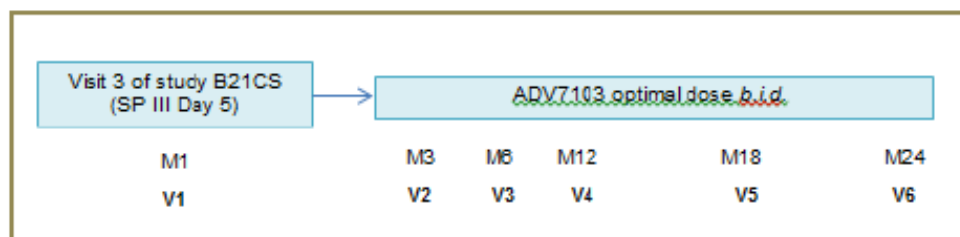
Tableau 8 : Etude B21CS : répartition des patients par tranches d'âge

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

Source : Advicenne

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

Protocole de l'étude B22CS :



Source : Advicenne

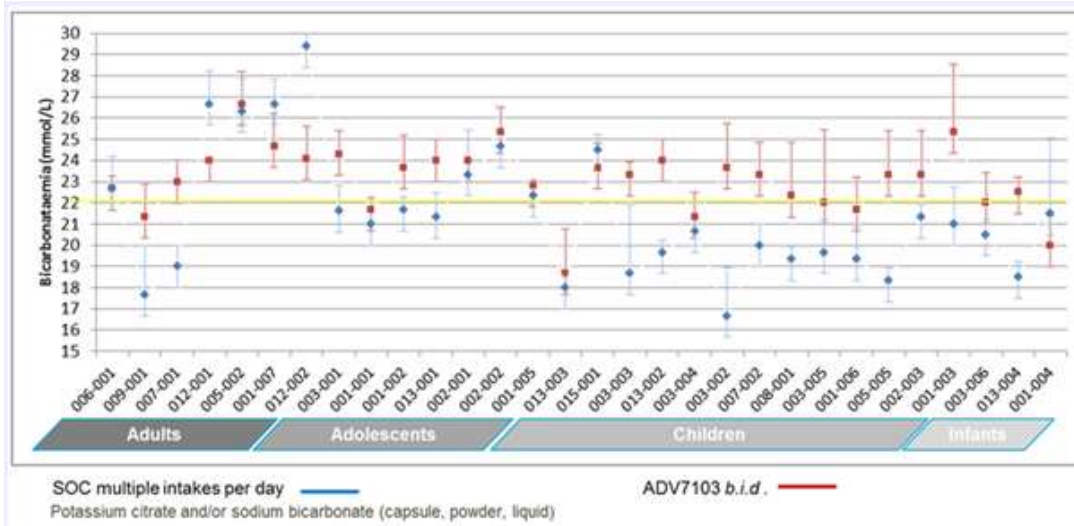
Résultats de l'étude B21CS

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

Quand on analyse les résultats obtenus par tranches d'âge, on observe un contrôle plus robuste de la concentration sanguine de bicarbonate avec ADV7103. En effet, chez les patients les plus âgés (adolescents et adultes) la bicarbonatémie a été contrôlée de façon équivalente et adéquate par le standard de traitement et ADV7103 (dans ces deux populations la valeur cible de 22 mmol/L a été dépassée). Par contre, chez les patients les plus jeunes (nourrissons et enfants), lors du traitement par le standard de traitement la concentration sanguine de bicarbonate a été inférieure (19,8 mmol/L chez l'enfant) à la

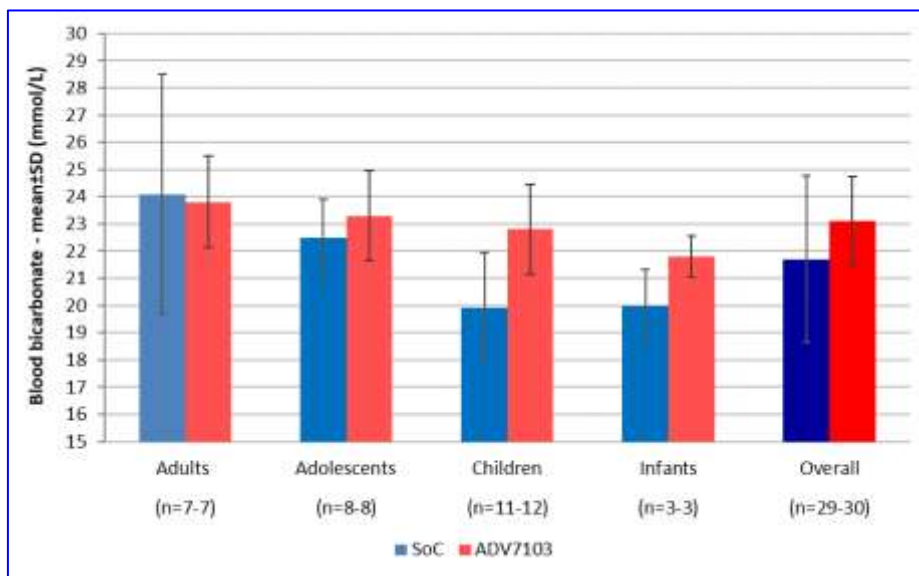
concentration ciblée alors que cette concentration a été presque atteinte chez le nourrisson (21,2 mmol/L) et dépassée chez l'enfant (22,6 mmol/L) après le traitement avec ADV7103.

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



Source : Advicenne

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



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

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

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

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

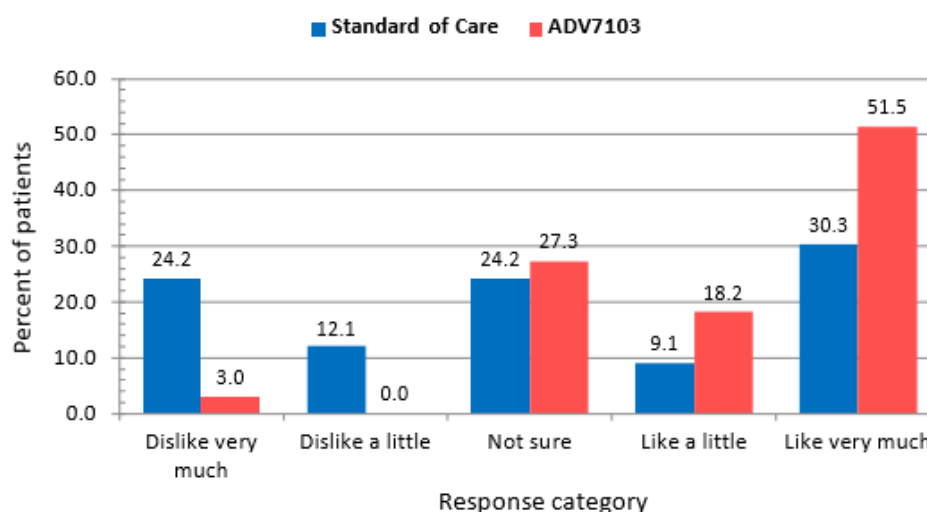
	SoC (N=37)	ADV7103 (N=32)
Number (%) of patients where treatment was recorded 'night time' at least once^a		
Overall	12/37 (32.4)	0/32
Adults	2/7 (28.6)	0
Adolescents	2/10 (20.0)	0
Children	6/15 (40.0)	0
Infants	2/5 (40.0)	0

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

Source : Advicenne

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

Figure 10 : Résultats de palatabilité de l'étude B21CS



Source : Advicenne

Tableau 10-1 Palatability

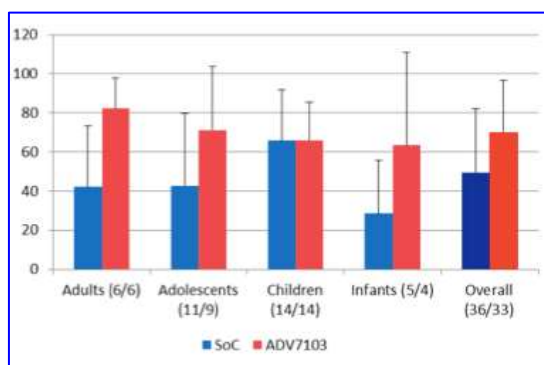
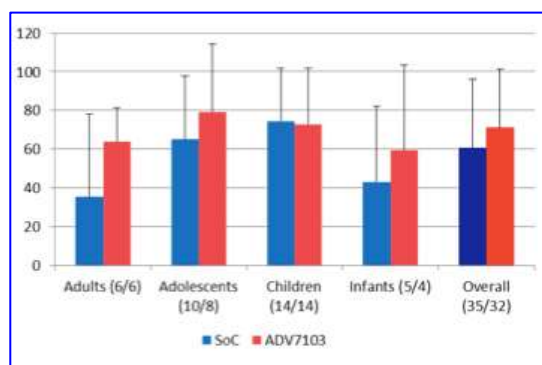


Tableau 10.2 Ease of administration



Source : Advicenne

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

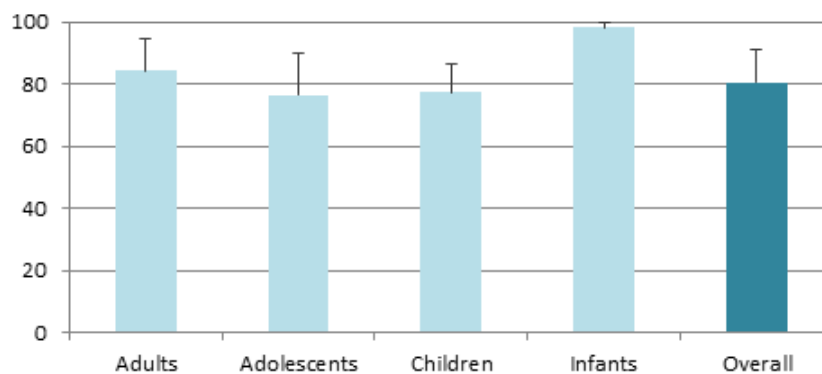
Tableau 10 : Effets indésirables gastro-intestinaux déclarés lors de l'étude B21CS

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

Source: Draft Listing 16.2.7-1.1

Source : Advicenne

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



Source : Advicenne

Résultats de l'étude B22CS

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

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

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

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

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

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

Ci-dessous une liste des principales publications en 2020 ainsi qu'une prochaine publication dans la revue *Pediatric Nephrology* (parution dans le premier numéro de 2021) :

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

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

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

Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. "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*. (accepted for publication)

ADV7103 : stratégie réglementaire

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

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

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

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

Suite aux demandes de médecins aux autorités de santé locales, la Société a mis à disposition son candidat médicament ADV7103 sous un statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (initialement Nominative en France mais qui est devenu « de cohorte » en mars 2020) à certains patients en France, Suède, Danemark, Espagne et au Royaume-Uni.

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

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

La Société a initié ses discussions avec la « *Food and Drug Administration* » (FDA) afin d'obtenir l'autorisation de démarrer un essai clinique chez les patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale. Une première interaction, sous la forme d'un pre-IND meeting, s'est tenue fin 2015. En s'appuyant sur les études déjà menées en Europe, la Société a poursuivi ses discussions au 3^{ème} trimestre 2017 avec l'autorité de santé réglementaire aux Etats-Unis (FDA). Au cours de la réunion EOPII meeting (*End-of-Phase II meeting*), plusieurs aspects du programme clinique d'ADV7103 ont été abordés, dont : le placebo comme comparateur/design général de l'étude (contrairement à l'étude européenne, comparée au standard(s) de traitement), le critère primaire d'efficacité, la population concernée principalement pédiatrique et le nombre de patients, environ une quarantaine.

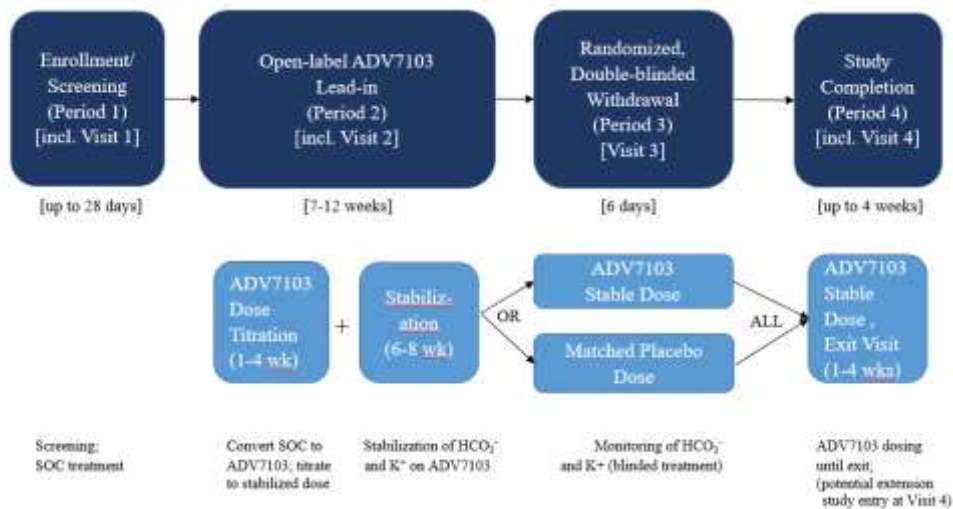
Le 5 Septembre 2018 la Société a annoncé que la FDA avait approuvé sa demande de statut d'Investigational New Drug (IND) pour l'ADV7103. Cette approbation permet à la Société d'initier officiellement l'essai clinique pivot de phase III, ARENA-2 (information disponible sur le site www.clinicaltrials.gov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

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

Le recrutement du premier patient de cette étude de phase III a eu lieu au cours du troisième trimestre 2019. La pandémie de COVID-19 nous a amené à suspendre l'étude temporairement, et un nouveau calendrier est actuellement examiné par la Société avec une reprise du recrutement prévue. Pour rappel, dans le protocole actuel, la FDA a souhaité que le recrutement des patients se fasse par groupes d'âge en commençant par les patients adultes. Le protocole validé par la FDA prévoit qu'un minimum de 4 patients par tranche d'âge soit recrutés dans les groupes suivants : 6 mois - 23 mois; 2-11 ans, et ≥ 12 ans. Les patients recrutés dans cette étude pourront ensuite intégrés une étude de suivi sur le long-terme (similaire à l'approche en Europe avec l'étude B22CS) afin de s'assurer de la sécurité d'emploi d'ADV7103.

Dépendant de la vitesse de recrutement des patients, Advicenne estime que le développement aux Etats-Unis de ADV7103 pourrait permettre de viser une approbation fin 2022 et évaluera les opportunités de partenariat aux différentes étapes clé du programme de développement clinique dans l'acidose tubulaire rénale distale.

Protocole de l'étude ARENA-2:



5.1.2.2 Développement d'ADV7103 dans la cystinurie

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

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

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

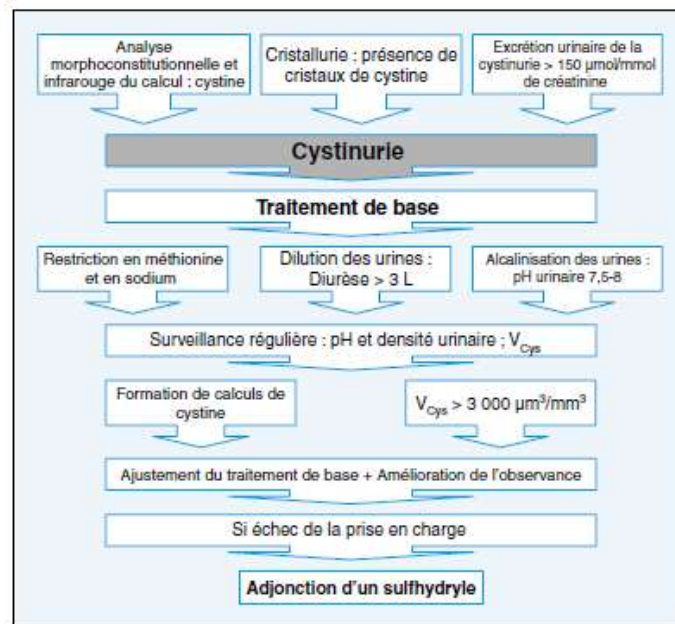
Elle se développe à tout âge mais les calculs de cystine apparaissent généralement au cours des 20 premières années (en moyenne vers 15 ans). Les deux sexes sont atteints de manière égale. Néanmoins, les garçons sont en général plus gravement atteints, avec des calculs rénaux plus fréquents avant 3 ans.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

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

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

1. abaisser la concentration urinaire de cystine par un régime pauvre en méthionine et hyposodé et la dilution des urines (une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte est recommandée pour réduire l'osmolalité de la cystine urinaire) ;
2. augmenter la solubilité de la cystine (élever le pH urinaire au-dessus de 7) par une alcalinisation : la solubilité de la cystine augmente rapidement lorsque le pH dépasse 7,6 d'où l'intérêt d'alcaliniser les urines ; et
3. transformer la cystine en un composé plus soluble par des radicaux sulfhydryles (thiols).

Figure 11 : Algorithme de diagnostic et traitement de la cystinurie



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

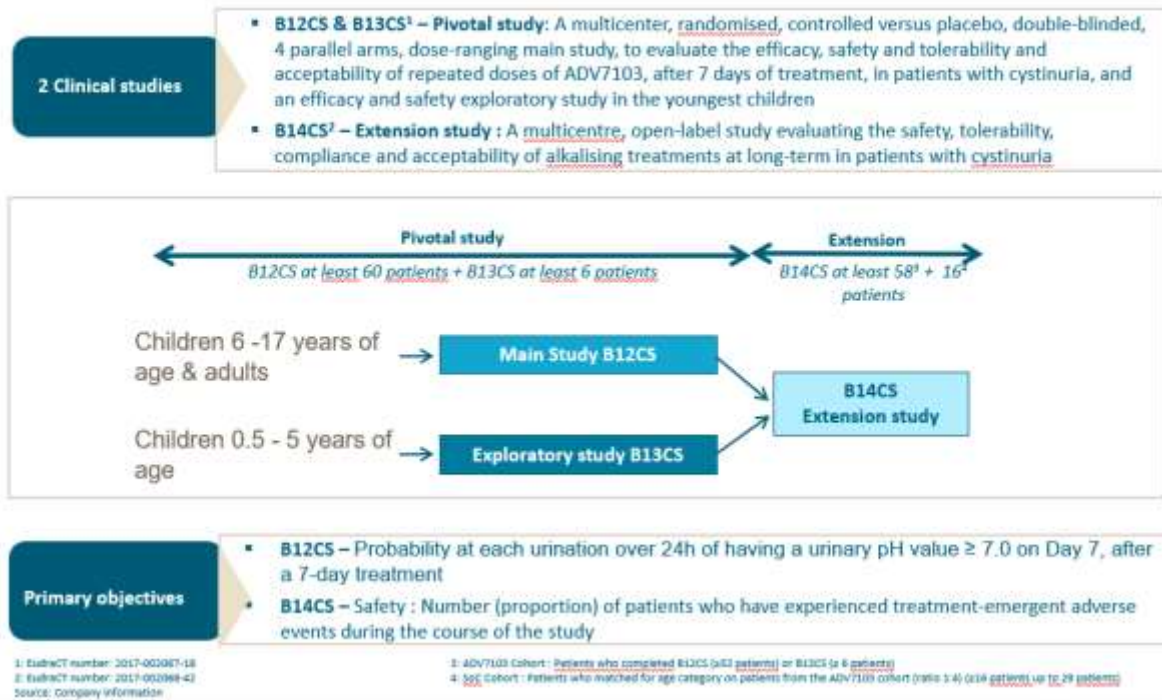
Développement clinique

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

A ce titre, l'ANSM (France) a délivré fin avril 2018 une autorisation sur le protocole de la phase II/III. Cette autorisation a été suivie de celle obtenue auprès de l'agence belge du médicament en août 2018. Le programme clinique intitulé CORAL inclut, tout comme pour la ATRd, plusieurs études : l'étude principale B12CS et B13CS (cette étude ne concerne que les jeunes enfants âgés de 6 mois à 5 ans inclus) ainsi qu'une étude d'extension B14CS pour évaluer la sécurité d'emploi d'ADV7103 sur le long-terme (52 et 78 semaines). Les critères primaire et secondaire d'efficacité proposés par la Société incluent notamment le maintien de la valeur du pH urinaire stable > 7. Cette étude clinique a été initiée et les premiers patients recrutés mais compte tenu de la crise sanitaire, elle a été temporairement suspendue. Le protocole sera légèrement modifié avec la suppression du passage à l'hôpital et les prises de mesure à la maison en utilisant des moyens de télé-médecine avec pour objectif une reprise rapide du recrutement. Cette étude sera menée uniquement en Europe. Advicenne anticipe le recrutement

d'environ 70 à 80 patients, dont des patients pédiatriques. Le recrutement s'effectuera dans 3 ou 4 pays et comprendra environ 18 centres investigateurs. Néanmoins, la Société a entrepris un ré-examen du protocole initial de l'étude CORAL afin de voir dans quelle mesure il était possible de le modifier afin d'optimiser le déroulement de cette étude et le recrutement des patients, en tenant compte de l'impact de la pandémie de COVID-19.

B10CS CORAL Study



Source : Advicenne

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

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

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

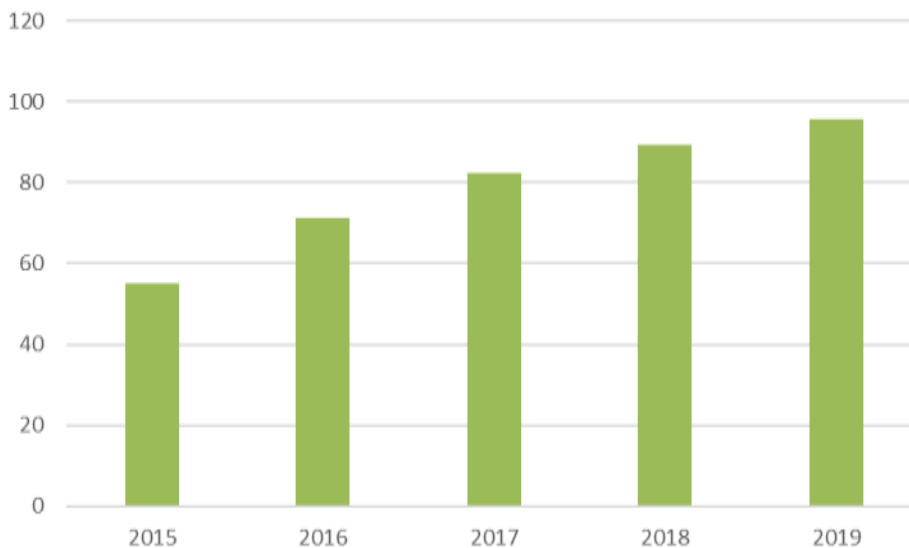
La Société entend discuter avec la FDA pour initier un développement clinique aux Etats-Unis dans la cystinurie en prenant en compte les enseignements de l'étude dans l'ATRd.

Marché et concurrence

Il existe actuellement très peu de médicaments indiqués dans le traitement de la cystinurie. En France, deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la cystinurie en 2^{ème} ligne, soit après l'échec des agents alcalinisants utilisés en traitement de 1^{ère} ligne : Acadione® (tiopronine) et Trolovol® (D-

Pénicillamine). Aux Etats-Unis d'Amérique, la tiopronine est commercialisée sous la dénomination Thiola® par la société Retrophin. Lors du lancement commercial de Thiola® par Retrophin, cette dernière avait déployée une force de vente de 16 personnes qui fut étendue au 1^{er} juillet 2015 à 24 vendeurs (ou « reps »). En 2019 le chiffre d'affaires de Thiola® a progressé de 7.25% à \$ 95,6m contre \$ 89,2m en 2018. Sur les premiers 9 mois de l'année 2020, le chiffre d'affaires de Thiola® a atteint les \$ 80,6m. En 2018, Retrophin a soumis auprès de la FDA une demande d'AMM pour une nouvelle formulation pharmaceutique de Thiola® : formulation à libération prolongée ayant pour objectif de réduire le nombre de comprimés administrés par jour. Cette demande a été acceptée par l'agence américaine en novembre 2018 et cette nouvelle formulation, Thiola® EC a été approuvée par la FDA le 28 Juin 2019. Cette nouvelle formulation Thiola® EC n'est pas approuvée en Europe.

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



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

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

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

Dans la même indication (en 2^{ème} ligne), on trouve une molécule en développement appartenant aux dérivés thiols (proches de Thiola[®]/Acadione[®]) : le 7 février 2017, la société Revive Therapeutics a annoncé l'initiation d'une étude de phase 2 avec son produit REV-004 (bucillamine) dans la cystinurie. Lors de cette étude, 30 patients devraient être recrutés et la durée de traitement va être de 7 jours avec un suivi de tolérance de 7 jours. Le statut de cette étude clinique est disponible sur le site www.clinicaltrials.gov.

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

5.1.3 Commercialisation des produits thérapeutiques dont ADV7103

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

Même si Advicenne dispose depuis 2013 d'un statut d'établissement pharmaceutique lui permettant de distribuer les médicaments sous licence et de déposer des dossiers d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) offrant un accès plus précoce au marché et de commercialiser les produits de son portefeuille en France (comme ADV7103), la Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats pour commercialiser ses futurs médicaments dont fait partie ADV7103.

Ainsi, pour la commercialisation d'ADV7103 pour l'indication ATRd, en Europe, la Société a fait le choix de conclure des accords de distribution avec des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires.

Les partenaires recherchés sont généralement sélectionnés en fonction de leur implantation sur le marché de la néphrologie et/ou des indications orphelines,

De plus compte tenu du stade d'avancement du produit (obtention opinion positive de l'EMA en Europe dans l'ATRd), la Société a déjà engagé un certain nombre d'actions pour favoriser l'adoption d'ADV7103 si le produit était approuvé par les agences réglementaires. Advicenne est en contact régulier avec les associations de patients quand elles existent (association AIRG par exemple), les centres de référence (centres appartenant au réseau MARHEA comme les centres de référence *Nephrogonos* ou SORARE, filière ORKID), les leaders d'opinion et les experts de la communauté scientifique et académique.

A titre d'exemple en 2014, Advicenne a apporté son soutien financier à l'AIRG pour rédiger un livret sur la cystinurie destiné aux patients et leurs familles. Il est possible de télécharger ce petit livret à l'adresse suivante : www.sfndt.org. L'objectif était que ce livret puisse être distribué à tous les médecins

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

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

L'animation de ce réseau sera de la responsabilité de la Société, qui sera en contact constant et régulier avec chaque responsable. Elle établira en accord avec les partenaires le prévisionnel des ventes et fournira le soutien nécessaire à chaque équipe (formation, déplacement, visites de site : hôpitaux). Des déplacements fréquents seront organisés avec le distributeur pour rencontrer les prescripteurs et l'aider ainsi à convaincre les médecins de prescrire ADV7103.

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

5.2 Principaux marchés

5.2.1 Les médicaments pédiatriques

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

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

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

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

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

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

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

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

Les conditions de réalisation de ces préparations respectivement magistrales, hospitalières, et officinales doivent respecter les Bonnes Pratiques de Préparations sous la responsabilité partagée du pharmacien qui les délivre et du prescripteur le cas échéant. En raison de la particularité de la population pédiatrique, la vigilance vis-à-vis de la sécurité et de la qualité du médicament pédiatrique doit être optimale. La sécurité des excipients doit faire l'objet de travaux de recherches publiés dans des articles scientifiques faisant office de référence pour les autorités de santé. Les nouveau-nés et les nourrissons sont particulièrement concernés par cette contrainte, d'autant plus que les formes qui 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 EPES	Indication(s) évaluée(s) par l'ANSM	Résultat ⁽²⁾ de l'évaluation du caractère indispensable dans la ou les indication(s) évaluée(s)
Arginine (chlorhydrate)	Solution pour perfusion 5,25 % (m/v) AP-HP	Exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH) Traitement de l'hyperammonémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère.	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 hydrochloride biester 21%, solution injectable, disponible dans le cadre d'ATU, n'est pas adaptée.
Azathioprine	Gélule de 12,5 mg, 15 mg	Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Cirohe)	Prévention du rejet de greffe et maladie auto-immune (Cirohe)	« Indispensable »
Béthanéchol	Comprimé de 1 mg	Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles	Reflux gastro-œsophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles	« Indispensable »
Bétaasolol	Gélule de 0,5 mg à 0,75 mg	Hypertension artérielle et traitement préventif des crises d'angine de poitrine survenant à l'effort Test au bétaasolol (test de stimulation endocrinienne) permettant de connaître la réponse de l'antéhypophyse pour la sécrétion d'hormone de croissance	Exploration de l'axe somatotrope chez l'enfant	« Indispensable »
Bicarbonate de sodium	Gélule de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 1 g	Correction des troubles ioniques avec acidose En association avec le métronidazole (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	Corrections des acidoses métaboliques chroniques	« Indispensable »

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

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

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

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

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

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

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

- risque d'erreur humaine sur les dosages lors de la fabrication ;
- masquage de goût souvent aléatoire ;
- absence de forme à libération prolongée entraînant la multiplication des prises dans la journée voire la nuit source d'une mauvaise observance ;
- forme à libération immédiate entraînant potentiellement une mauvaise tolérance gastro-intestinale ; et
- impossibilité de produire à « grande échelle » dans les pharmacies hospitalières un produit de qualité pharmaceutique.

Dynamique du marché pédiatrique

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

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

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

Les principales mesures du Règlement européen pédiatrique sont les suivantes :

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

Un Plan d'Investigation Pédiatrique doit être soumis par le laboratoire pharmaceutique en vue de toute nouvelle demande d'AMM, ou lorsque pour un produit autorisé une modification de l'AMM est proposée (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie

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

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

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

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

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

5.2.2 Les médicaments orphelins

La Société concentre ses efforts sur le développement de candidat-médicaments dans les maladies rares en néphrologie. L'EMA a ainsi accordé le statut de médicament orphelin (« *Orphan Drug Designation* ») à ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD) et dans la cystinurie lui offrant une protection de marché.

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

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

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (*Orphan Drug Act*) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des

crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA et, en cas d'autorisation de mise sur le marché, d'une période d'exclusivité commerciale de sept ans pendant laquelle aucun produit similaire ne peut être commercialisé dans la même indication.

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

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

L'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour les médicaments orphelins n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de ce type de médicaments. Le nombre de transactions, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat impliquant les groupes pharmaceutiques, a augmenté en particulier depuis 2010. A titre illustratif, Sanofi a accédé à ce marché en février 2011 avec l'acquisition de Genzyme, une des premières sociétés à avoir organisé son *business model* autour des maladies orphelines, en commercialisant notamment Cerezyme® et Fabrazyme®. Plus récemment, en 2018 Alexion a ainsi racheté la société suédoise Wilson Therapeutics pour 855m\$ afin d'acquérir les droits sur WTX101 son produit en phase dans la maladie de Wilson.

Cette tendance a également été observée avec les acteurs de taille moyenne. Ainsi en 2007, le groupe italien Recordati a poursuivi son expansion européenne avec le rachat pour 135 millions d'euros du spécialiste des médicaments orphelin Orphan Europe. En 2009 la société suédoise Biovitrum a pris le contrôle de Swedish Orphan pour 3,5 milliards de couronnes suédoises (500 millions de dollars). Plus récemment dans le domaine de la néphrologie, Retrophin a racheté la biotech Orphan Technologies pour 90 millions de dollars plus des paiements additionnels pouvant atteindre 427 millions de dollars.

5.2.3 La néphrologie

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

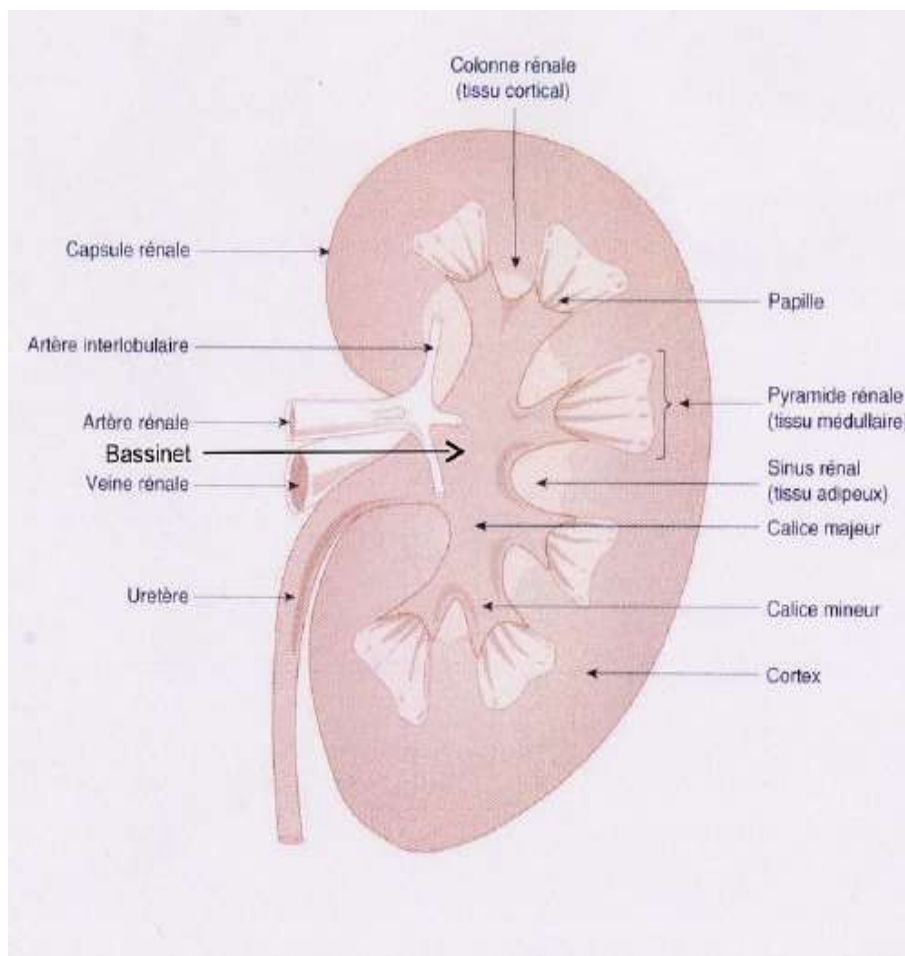
De nombreux acteurs pharmaceutiques ou biotechnologiques sont présents sur le domaine de la néphrologie (Roche, Astra Zeneca, Vifor Pharma, Horizon Pharma, Retrophin, Akebia Therapeutics, Ardelyx, Reata Pharmaceuticals, Aurinia, Allena Pharmaceuticals, Tricida, Calliditas, OxThera) mais à ce jour, hormis Retrophin avec Thiola® et certains acteurs commercialisant la tiopronine dans la

cystinurie (voir la section 5.1.2 du Document d'Enregistrement Universel), aucune des sociétés mentionnées ne développent un produit dans l'ATRd.

Les deux reins sont situés derrière l'abdomen (organe rétro péritonéal), de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein a la forme d'une graine d'haricot et pèse autour de 150 g. C'est un organe indispensable à la vie. Les artères rénales apportent environ 1 700 litres de sang par jour aux reins. Ainsi, toutes les 30 minutes, les reins filtrent tout le sang du corps humain. Ils éliminent les déchets et l'excès de liquides et ne gardent que les substances utiles au bon fonctionnement de l'organisme. Un quart du débit cardiaque irrigue le rein, expliquant la rapidité de l'épuration de cet organe.

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

Figure 3 : Coupe sagittale du rein gauche



Source : Advicenne

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- fonction de filtration et d'épuration

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

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

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

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

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

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

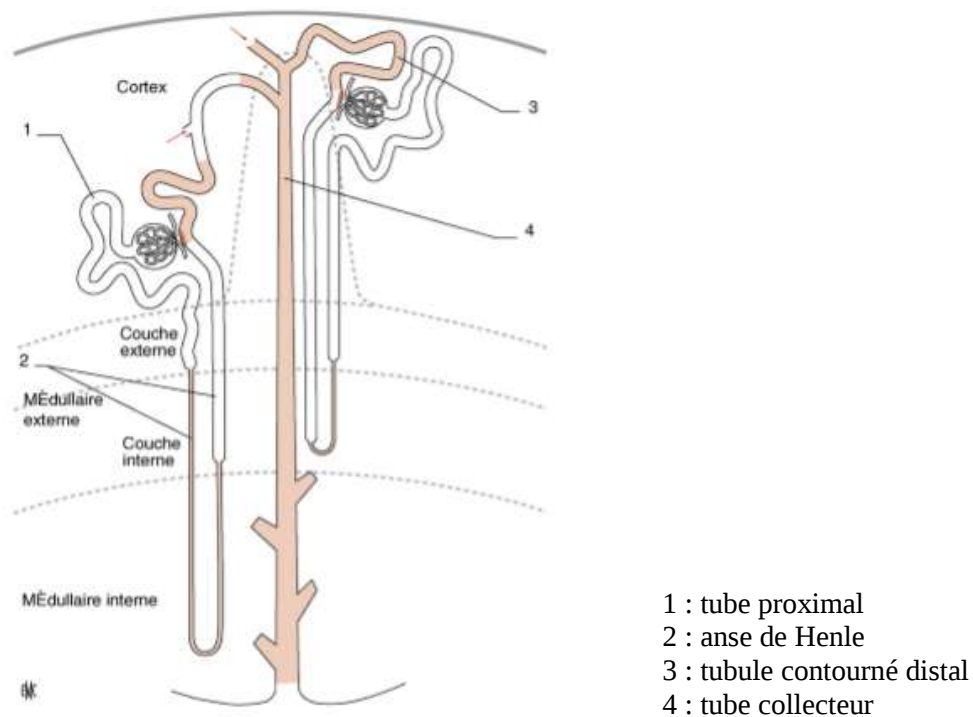
Le rôle du glomérule est de former l'urine primitive via une filtration. La formation de l'urine commence par la filtration d'un volume proche de 180 litres par 24 heures (178 litres sont réabsorbés alors que 2 litres sont éliminés par jour sous forme d'urine), dont la composition est très proche de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

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

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

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

Figure 4 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal



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

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

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

Les grands syndromes rénaux

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

Source : Advicenne

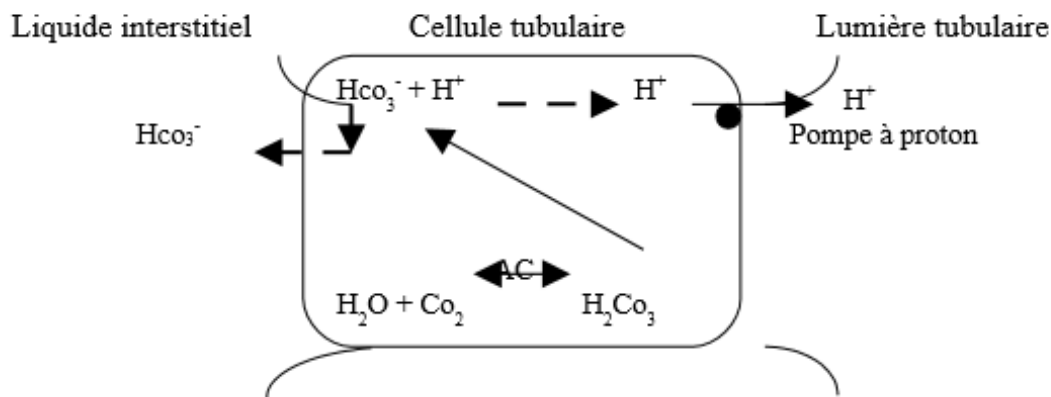
Certaines maladies rénales touchent principalement le néphron. Parmi celles-ci, on trouve :

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

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

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

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



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

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

Dans ce groupe de pathologies, on trouve également la cystinose, une maladie rare, héréditaire, à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes à l'origine d'une accumulation de cristaux de cystine dans les lysosomes des cellules de différents organes et tissus. Sans traitement spécifique, la maladie évolue spontanément vers l'insuffisance rénale terminale

vers l'âge de 10 ans. Il s'agit d'une maladie grave, d'évolution chronique vers le décès généralement avant trente ans, par insuffisance rénale terminale, si les patients ne sont pas traités.

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

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

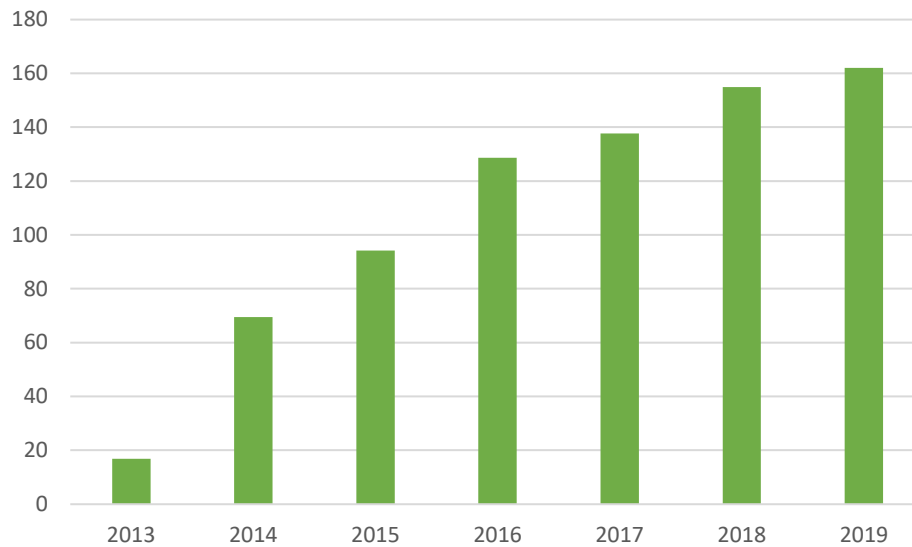
Procysbi® est une spécialité hybride de Cystagon®, qui se différencie par sa formulation galénique : cette nouvelle spécialité se présente sous forme de gélules gastro-résistantes à libération prolongée permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes (une prise toutes les 12 heures). Les gélules sont dosées à 25 et 75 mg de cystéamine, soit deux fois moins que les gélules de Cystagon®. Cette nouvelle formulation a été développée pour améliorer l'observance du traitement, en particulier chez l'enfant. En avril 2020, Horizon Pharma a lancé une nouvelle formulation galénique de Procysbi® (formulation à libération retardée sous forme de granules oraux contenus dans des paquets) aux dosages de 75mg et 300mg après avoir reçu l'approbation de la FDA en février 2020. La nouvelle formulation offre une autre option d'administration en plus des gélules. Les paquets ouverts en larmes offrent une option pratique pour les patients atteints de cystinose qui ont des difficultés à avaler.

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

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

La dose recommandée de Procysbi® dépend du poids du patient et de sa surface corporelle. Il est donc difficile de donner un coût annuel de traitement mais on peut estimer un coût moyen annuel aux Etats-Unis de l'ordre de 250 000\$ par patient. L'adoption de Procysbi® aux Etats-Unis a été rapide puisque moins de deux ans après son lancement commercial, le chiffre d'affaire de Procysbi® approchait les 100 millions de dollars. En 2019, les ventes de Procysbi® ont atteint 162 millions de dollars, en progression de 4,6% par rapport à 2018 (154,9 millions de dollars). Sur les 9 premiers mois de l'année 2020, les ventes de Procysbi® ont atteint 122,8 millions de dollars.

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



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

5.2.4 La neurologie

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

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

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

5.2.4.1 Levidcen®

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

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

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

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

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

Le dossier d'enregistrement de Levidcen® repose sur deux études de bioéquivalence, réalisées chez un volontaire sain, ayant comparé le lévétiracetam sous forme de granulés enrobés (Levidcen®) et le lévétiracetam 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 lévétiracetam 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 lévétiracetam, en solution buvable est estimé à 7 426 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 5 674 à 9 178).

Advicenne a lancé Levidcen® en novembre 2015 sur le marché français. La Société commercialise par elle-même le produit grâce à 4 visiteurs médicaux auprès des neuropédiatres.

5.2.4.2 Likozam®

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.4.3 ADV6209 (Ozalin®)

ADV6209 (Ozalin®) est une nouvelle formulation liquide de midazolam 2mg/ml (benzodiazépine) pour une administration par voie orale. Ce produit est issu d'une collaboration avec le Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens.

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

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

ADV6209 est une formulation de midazolam spécifiquement formulée pour masquer l'amertume du midazolam et améliorer son acceptabilité auprès des enfants par voie orale.

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

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

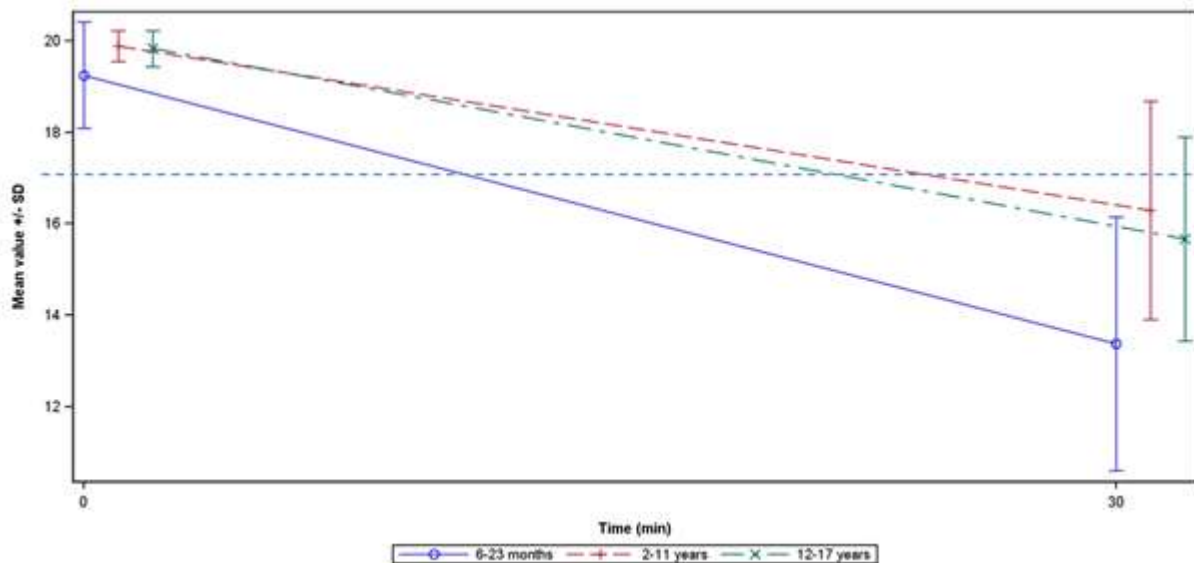
- prémédication avant une anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois ;
- induction de l'anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques et/ou morphiniques chez l'adulte, et chez l'enfant (y compris le prématuré) ; et
- entretien de l'anesthésie en association avec d'autres agents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

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

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

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

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



Source : Advicenne

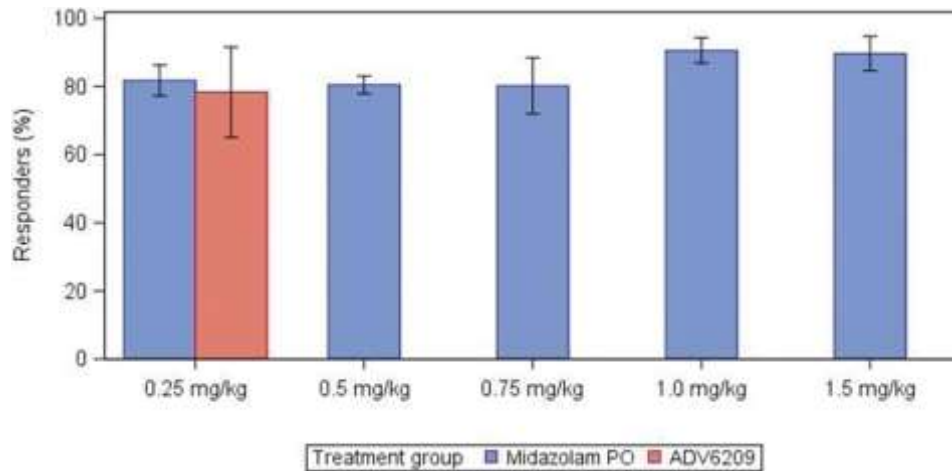
Lors d'un examen réalisé 10 minutes après l'administration d'ADV6209, 94,4% des enfants ne pleuraient plus (absence de larmes et cris), et on constate l'absence de vomissement et nausées chez 97,2% des enfants. Ces résultats confirment la bonne tolérance et l'acceptabilité d'ADV6209 par l'enfant.

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

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

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

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



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

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

Le développement clinique d'ADV6209 est finalisé et la procédure d'enregistrement décentralisé, initiée en Novembre 2016 en France, UK, Italie, Pays-Bas, Norvège, Danemark, Suède, Finlande a abouti à l'obtention de la première notification positive en septembre 2018. Suite à cette obtention il a fallu entamer les discussions avec les autorités compétentes pour tenter d'obtenir le remboursement du produit dans les pays concernés. Ces discussions prennent généralement du temps, jusqu'à plusieurs semestres, surtout dans les 2 plus gros marchés potentiels de l'AMM initiale : la France et l'Italie, retardant de facto le lancement commercial du produit. En France Ozalin a obtenu un SMR important et un ASMR V en novembre 2019. Le prix d'Ozalin est paru au Journal Officiel en décembre 2019 soit 15 mois après son AMM. En février 2020, son partenaire Primex Pharmaceuticals a annoncé l'obtention de l'AMM dans 8 nouveaux pays européens : Allemagne, Autriche Espagne, Portugal, Irlande, Belgique, Grèce et Pologne.

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

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

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

5.2.5 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 Evènements importants dans le développement des activités du Groupe

- 2007 Création de la Société Advicenne par ses 2 fondateurs (Luc-André Granier et Caroline Roussel-Maupetit), sous forme d'une société par action simplifiée.
- 2008 Levées de fonds successives pour un montant total de 0,9M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés.
- 2009 Obtention d'une Aide à l'Innovation OSEO pour un montant de 240K€.
- 2010 Dépôts d'une famille de trois brevets protégeant le produit ADV7103 et ses utilisations comme médicament.
- 2011 Deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 et 2013) auprès des fonds InnoBio (Bpifrance Investissement) et iXO Private Equity et de personnes privées dans le but de financer les premières études cliniques (phase I et II). La Société devient une Société Anonyme à Conseil d'Administration. Luc-André Granier est nommé Président Directeur Général.

Obtention d'un financement Européen (FP7) sous la forme d'une subvention d'un montant de 1,2 M€ pour le développement d'une formulation pédiatrique d'un anti-épileptique.

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 : Likoizam® et Levidcen®.

Obtention d'un Avis Scientifique de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur le développement clinique d'ADV7103 dans l'acidose tubulaire rénale distale.

Troisième tour de financement d'un montant de 3,8 M€ réalisé auprès des fonds historiques.

2014 Obtention de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour le Likozam®.

Obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le Levidcen®.

Démarrage de l'étude multicentrique de phase II/III pour le produit ADV7103 dans l'indication ATRd en Europe.

2015 Autorisation de mise sur le marché via une procédure décentralisée pour le Likozam®.

Obtention du remboursement pour Levidcen® en France.

Délivrance en Europe du Premier brevet couvrant ADV7103.

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

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

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

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

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

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

Conversion des obligations convertibles en actions.

Délivrance de la quasi-totalité des brevets couvrant ADV7103.

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

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

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

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

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

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

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

Nomination de Charlotte Sibley comme membre indépendant du conseil d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

Evolution de la gouvernance de la Société avec la nomination de Monsieur André Ulmann en qualité de directeur général et Madame Hege Hellstrom en tant qu'administrateur indépendant

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

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

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

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

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

5.4 Stratégie et objectifs

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

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

5.5 Dépendance du Groupe

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

5.5.1 Brevets et demandes de brevets

5.5.1.1 Protection de la propriété intellectuelle

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

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

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

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

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

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

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

5.5.1.2 Brevets et demandes de brevets

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

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

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

La protection obtenue en Europe est limitée à l'application thérapeutique¹ du médicament ayant le citrate de potassium en tant que principe actif. Les protections obtenues aux USA et au Japon portent sur le

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.

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 thérapeutique¹ du médicament. La protection obtenue aux USA porte sur le médicament en tant que tel, le principe actif étant limité aux bicarbonate de sodium, potassium et magnésium et sur cette application thérapeutique.

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

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

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

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.

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

5.6 Indicateurs du positionnement concurrentiel

Advicenne estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- **Un portefeuille de produits « dé-risqué » sur le plan clinique :** le produit le plus avancé de la Société, ADV7103, a achevé en Europe un essai clinique de Phase III dans l'ATRd, et a reçu

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.

en décembre 2020 une opinion positive du CHMP de l'EMA. L'objectif de cette étude visait à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'acceptabilité par rapport au standard de traitement. Cette étude a permis de démontrer son efficacité sur les principaux troubles biologiques engendrés par la maladie et de confirmer son acceptabilité pour la cible pédiatrique. Selon le protocole, l'efficacité d'ADV7103 a été démontrée comme équivalente aux traitements actuellement utilisés et sa supériorité sur ces derniers a été établie par des analyses statistiques complémentaires. Ces résultats positifs ont permis à la Société d'envisager avec confiance le lancement dès fin 2018 d'un essai clinique pivot II/III de l'ADV7103 pour l'ATRd aux États-Unis, pour laquelle la société a obtenu le statut d'IND (Investigational New Drug) de la FDA et l'approbation de Santé Canada afin d'étendre le recrutement de patients aux Canada. Deux personnes ont été recrutées aux États-Unis pour superviser et diriger la conduite de cette étude ainsi que les développements futurs dans ce pays.

- ADV7103 a un potentiel commercial important dans l'ATRd et la cystinurie :** ADV7103 a obtenu en Europe en juin 2017 la désignation de médicament orphelin dans l'indication de l'ATRd, une pathologie orpheline pour laquelle il n'existe pas de traitement ayant reçu une AMM. Se présentant sous la forme de mini-comprimés de très petite taille particulièrement bien adaptée aux enfants ainsi qu'aux adultes pour une utilisation tout au long de la vie. Il devrait être le premier médicament enregistré en Europe dans cette indication suite à l'opinion positive de l'EMA reçue en décembre 2020. ADV7103 est également évalué dans une deuxième indication rénale, la cystinurie avec une étude clinique de phase III (étude CORAL), pour laquelle la Société a reçu l'autorisation de l'ANSM et de l'agence belge du médicament (une soumission est en cours dans un 3^{ème} pays européen avec une opinion attendue au 3^{ème} trimestre 2019). En décembre 2019 ADV7103 a également obtenu en Europe la désignation de médicament orphelin dans cette deuxième indication, la cystinurie. Fort de ses deux indications, de sa forme pharmaceutique particulièrement bien adaptée aux enfants, d'un développement clinique en Europe et aux États-Unis, ADV7103 dispose selon la Société d'un potentiel commercial important, adressable pour partie de façon directe et autonome.
- Une approche R&D originale.** Un des avantages comparatifs d'Advicenne réside dans sa capacité à concevoir des produits innovants répondant à de réels besoins médicaux définis par les cliniciens experts, à l'inverse des sociétés de biotechnologie qui disposent d'une technologie dont elles s'efforcent d'identifier le besoin médical auxquels elles peuvent répondre. Cette compétence résulte des liens étroits entre Advicenne et ses experts cliniques ainsi que dans la capacité d'Advicenne à convertir les besoins exprimés par ces derniers en produits adaptés à la prise en charge des patients souffrant de maladies rares. En néphrologie, ADV7103 a été développé à la suite d'interactions avec un expert ou *Key Opinion Leader* (KOL) français, Pierre Cochat (HCL, Lyon), le besoin clinique ayant été validé par d'autres experts européens et américains. Dans le domaine de la neurologie, cette approche a également permis à Advicenne de mener et finaliser le développement clinique d'ADV6209 pour les enfants, puis sa cession en 2016 au laboratoire Primex Pharmaceuticals. D'autres médicaments (Levidcen® et Likoizam®) répondant à des besoins identifiés par des cliniciens et dont le développement a été réalisé par une société tierce, ont également fait l'objet d'accords de type *licence in* avec Advicenne qui les commercialise. Enfin, ayant fait le choix de recourir à des entités chimiques connues pour mettre au point ses médicaments, Advicenne dispose d'un savoir-faire spécifique pour développer, enregistrer et mettre sur le marché ses candidat-médicaments dans un délai raccourci et en économisant sur les coûts de certaines phases précoces de développement.
- Une équipe de direction très expérimentée conseillée par des experts scientifiques et médicaux de renommée internationale.** La direction d'Advicenne bénéficie d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie. La Société a également constitué des comités scientifiques internationaux de premier plan composés de spécialistes scientifiques ayant pour mission d'aider la direction à

identifier de nouveaux produits, définir les besoins pour l'enfant ou pour les maladies orphelines, questionner les plans de développement cliniques et les stratégies d'enregistrement réglementaire. Ils sont regroupés en deux comités scientifiques, l'un en néphrologie avec Gema Arriceta, Larry Greenbaum et Bertrand Knebelmann, l'autre en neuropédiatrie avec Stéphane Auvin, Amy Chappell et Catherine Chiron.

5.7 Investissements

5.7.1 Investissements réalisés aux cours des trois derniers exercices

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

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2016	20	20
Augmentations de l'exercice	3	3
Situation au 31 décembre 2017	23	23
Augmentations de l'exercice	2	2
Situation au 31 décembre 2018	25	25
Augmentations de l'exercice	17	17
Diminutions de l'exercice	-20	-20
Situation au 31 décembre 2019	21	21

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

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2016	-	518	116	-	634
Augmentations de l'exercice		-	32		32
Diminutions de l'exercice		-72	-6		-78
Situation au 31 décembre 2017	-	446	142	-	588
Augmentations de l'exercice		65	47	27	140
Diminutions de l'exercice			-12		-12
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822

Les investissements financiers sont principalement constitués de garanties (119K€ au 31 décembre 2019, 9K€ au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017). Leur détail par nature est présenté dans la note 7.1.3 de l'annexe aux états financiers établis en normes IFRS figurant à la section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel.

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

5.7.2 Investissements en cours et futurs

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

5.7.3 Questions environnementales

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

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Description sommaire du Groupe

A la date du Document d'Enregistrement Universel La Société Advicenne, détient une filiale aux Etats-Unis à 100%.



6.2 Liste des filiales importantes de la Société

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

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

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

- Les comptes individuels de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2019, 2018 et 2017 établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*), figurant à la section 18.1 du Document d'Enregistrement Universel, concernant l'exercice clos le 31 décembre 2019 et incorporés par référence dans le Document d'Enregistrement Universel, concernant les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, et
- Les comptes consolidés semestriels résumés établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*) pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2020 figurent dans la section 18.2 du Document d'Enregistrement Universel. Les comptes individuels semestriels résumés établis conformément aux normes IFRS (*International Reporting Standards*) pour les périodes du 1^{er} janvier au 30 juin 2019 et 2018, sont 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 0,9M€ réalisées sur la période 2008 à 2010 auprès d'investisseurs privés ;
- un deuxième tour de financement d'un montant de 5,1 M€ réalisé en deux tranches (2011 & 2013) auprès des fonds InnoBio (Bpifrance Investissement) et iXO Private Equity et de personnes privées dans le but de financer les premières études cliniques (phase I et II) ;
- un troisième tour de financement en 2013 d'un montant de 3,8 M€ réalisé en 2013 auprès des fonds historiques ;
- un quatrième tour de financement le 9 mars 2017 d'un montant de 15,9 M€ réalisé en mars 2017 auprès des investisseurs historiques et de nouveaux investisseurs (IRDI SORIDEC, Cemag Invest, MI Care) ;
- des emprunts obligataires convertibles en actions d'un montant de 2,5M€, qui ont été convertis en actions de préférence C dans le cadre du dernier tour de financement de mars 2017 ;
- une augmentation du capital pour un montant de 27M€ lors de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris fin 2017
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;

- des aides à l'innovation et des subventions d'OSEO, ISI, FP7 ;
- un accord de financement de 20 M€ avec la Banque Européenne d'Investissement obtenu en 2019 dont 7,5M€ ont été tirés en 2020
- un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) d'un montant de 4.3M€ obtenu en octobre 2020

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

La Société a également développé l'ADV7103, un produit ayant reçu une opinion positive de l'EMA pour une première indication en Europe, et faisant l'objet d'un essai clinique de phase III aux Etats-Unis d'Amérique pour la même indication ainsi que d'un autre essai de phase III en Europe pour une deuxième indication.

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

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

Le modèle économique de la Société s'appuie sur une structure de coûts fixes réduite et un large recours à la sous-traitance, notamment pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques ainsi que le développement pharmaceutique. Pour la distribution de ses produits, la Société entend recourir à une force de vente en direct dans 5 pays européens, et s'appuyer sur des distributeurs pour d'autres territoires.

Au 30 juin 2020, la Société employait 31 salariés dont 18 affectés à la recherche & développement.

7.1.2 Les indicateurs clés de performance

Pour 2020, l'activité principale d'Advicenne reste le développement pharmaceutique, clinique et réglementaire d'ADV7103, notamment la préparation et dépôt du dossier technique en vue de l'obtention d'une AMM du produit, ainsi que le bon déroulement des études cliniques en cours en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique.

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.

La Société considère que sa performance se mesure à :

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

7.1.3 Evolution future probable des activités de la Société

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

Pour ADV7103, un dossier d'AMM dans l'indication dRTA a été déposé en Europe et une opinion positive du CHMP de l'EMA obtenue (octroi final de l'AMM de la Commission Européenne attendue dans les prochaines semaines), et la phase commerciale est en cours de préparation active.

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

Les études cliniques temporairement suspendues du fait de la pandémie COVID-19 vont reprendre : en Europe pour la phase III d'ADV7103 dans la cystinurie, et aux Etats Unis pour la dRTA.

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

7.2 **Résultats d'exploitation**

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

Les produits des activités courantes sont constitués :

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

Les frais concernent les salaires et dépenses externes.

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

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

7.2.2 Formation du résultat net

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

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Chiffre d'affaires	1 663	963	557	1 096	757	438
Revenu des partenariats	-	5 000	1 091	-	-	-
Autres produits de l'activité	921	961	924	523	369	475
Produits des activités courantes	2 584	6 924	2 572	1 619	1 125	913
Charges opérationnelles	-16 832	-12 216	-8 546	-9 334	-7 901	-4 887
Résultat opérationnel	-14 248	-5 292	-5 974	-7 715	-6 776	-3 974
Résultat Net	-14 198	-5 015	-6 048	-7 696	-6 806	-3 764

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

Produits des activités courantes

COMPTE DE RESULTAT (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Chiffre d'affaires	1 663	963	557	1 096	757	438
Revenu des partenariats	-	5 000	1 091	-	-	-
Autres produits de l'activité	921	961	924	523	369	475
Produits des activités courantes	2 584	6 924	2 572	1 619	1 125	913

Le chiffre d'affaires atteint 1663K€ en 2019 comparé à 963K€ en 2018. Les ventes de Likoizam et Levidcen, produits pris en licence, sont en hausse de 66%. En 2018, les premières ventes d'ADV7103 sous un statut d'ATU nominative ont été réalisées en France, avec une forte croissance en 2019.

Au 30 juin 2020, le chiffre d'affaire atteint 1096K€ comparé à 757K€ à fin juin 2019. La hausse est liée à la croissance de Likoizam et Levidcen, ainsi que les ventes de ADV7103 en France. Depuis mars 2020 ADV7103 est disponible sous un statut ATU de cohorte dans l'indication de le dRTA.

Le revenu des partenariats est exclusivement lié au contrat signé avec Primex Pharmaceuticals dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 20.2 du Document d'Enregistrement Universel). En 2018, à la suite de l'obtention de l'AMM pour ADV6209, un produit

de 5M€ a été comptabilisé, dont 2M€ avait été encaissés à la signature du contrat en 2016, et 3M€ ,liés au deuxième paiement d'étape, encaissés au premier semestre de 2019.

Les autres produits d'activité sont essentiellement liés au CIR (crédit impôt recherche), pour lequel les montants sont en corrélation avec l'activité de recherche de la Société.

Charges opérationnelles

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

L'ensemble des charges opérationnelles est en hausse de 4.616K€ en 2019 par rapport à 2018. La hausse est directement liée à l'activité de la Société, et notamment à la poursuite des études cliniques pour ADV7103.

A fin juin 2020, les charges opérationnelles s'élèvent à 9.334K€ par rapport à 7.901K€ pour le premier semestre de 2019.

Charges Opérationnelles (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Coût des marchandises vendues	-691	-474	-314	-426	-334	-214
Frais de recherche et développement	-8 562	-7 218	-4 955	-4 567	-3 948	-2 909
Frais de commercialisation et de marketing	-4 010	-2 220	-1 496	-2 009	-1 960	-949
Frais de structure et généraux	-3 569	-2 304	-1 781	-2 332	-1 659	-814
Charges Opérationnelles	-16 832	-12 216	-8 546	-9 334	-7 901	-4 887

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

L'augmentation des frais de recherche et de développement pour un montant de 1.344K€ en 2019 par rapport à 2018 est imputable à la poursuite de l'étude clinique de phase II/III aux Etats-Unis avec ADV7103 dans la première indication la dRTA, ainsi l'étude clinique de phase III en Europe avec ADV7103 dans une deuxième indication, la cystinurie.

La hausse de 619K€ au premier semestre 2020 des frais de recherche et développement est liée à la poursuite de l'étude clinique au Etats Unis (ADV7103 dans l'ATRd) et l'étude de phase II en Europe dans la cystinurie.

L'augmentation des frais de commercialisation pour un montant de 1.790K€ en 2019 par rapport à 2018, est liée à la préparation des activités commerciales en Europe en vue du lancement d'ADV7103, et notamment dans les 5 pays les plus importants.

Les frais de commercialisation et de marketing au premier semestre 2020 restent stables par-rapport au premier semestre 2019.

L'augmentation des frais de structure et généraux d'un montant de 1.264K€ en 2019 par rapport à 2018 est liée majoritairement aux formalismes applicables aux sociétés cotées et ainsi qu'au renforcement de l'équipe financière.

Les frais de structure et généraux sont en hausse de 673K€ pour le premier semestre de 2020 ; cette hausse est principalement liée aux éléments ponctuels intervenu sur le semestre.

8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir également les notes 7.1.7, 7.1.8 et 7.1.11 de l'annexe aux états financiers établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne et figurant à la section 18.1.6 et 18.2.6 du Document d'Enregistrement Universel.

8.1 Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement

8.1.1 Financement par le capital

Le tableau ci-dessous synthétise les augmentations de capital en valeur jusqu'au 31 octobre 2020.

Periode	Montant brut levés K€	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 / Ml 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
au 31 octobre 2020	120 750	Augmentation en numéraire - exercice BSA/BSPCE
TOTAL	57 881 955	

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

8.1.2 Financement par avances remboursables et subventions

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

en K€	Autres AFT	F4K	Kiekids	Toupi	Assurance Prospection	TOTAL
Encaissement Avance	136	101	-	502	-	739
Remboursement Avance	-136	-25	-	-	-	-161
Encaissement Subvention	286	101	958	134	-	1 479
Remboursement Subvention trop perçu	-	-	-	-	-	-
Avant 2017	286	177	958	636	-	2 057
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance				-391		-391
Encaissement Subvention			178			178
Remboursement Subvention trop perçu				-111		-111
Total 2017	-	-	178	-502	-	-324
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance				-111		-111
Encaissement Subvention				111		111
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2018	-	-	-	-	-	-
Encaissement Avance					276	276
Remboursement Avance		-76				-76
Encaissement Subvention		61				61
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2019	-	-15	-	-	276	261
Encaissement Avance						-
Remboursement Avance						-
Encaissement Subvention						-
Remboursement Subvention trop perçu						-
Total 2020 (6 mois)	-	-	-	-	-	-
Subtotal avances remboursables	-	-	-	-	276	276
Subtotal subventions	286	162	1 136	134	-	1 718
TOTAL	286	162	1 136	134	276	1 994

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

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

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

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

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

8.1.3 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société a bénéficié d'un montant global de 5.5M€ au titre du crédit d'impôt recherche depuis sa création en 2006. Le crédit d'impôt recherche dégagé au titre de 2019 s'élève à 879K€. Le CIR au titre de l'année 2019 a été remboursé en juin 2020.

en (K€)	2020	2019	2018	2017
CIR au titre 2013				
CIR au titre 2014				
CIR au titre 2015				
CIR au titre 2016				618
CIR au titre 2017			870	
CIR au titre 2018		821		
CIR au titre 2019	879			
Financement par CIR	879	821	870	618

8.1.4 Financement par emprunt

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

en (K€)	montant nominal en K€	Durée	date de début	taux	Restant du au 30 juin 2020
Equipement avant 2015	219			3,64%	0
Equipement	191	48 mois	20/11/2015	2,45%	0
Fonds de roulement	500	48 mois	03/04/2017	2,45%	129
Emprunt BEI	7 500	60 mois	24/06/2020	chapitre 20.4	7500
Emprunt PGE	4 300	12 mois - max 72 mois	16/10/2020	1,00%	NA
Financement par emprunt	12 710				7 629

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

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

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

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

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

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

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

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

8.1.5 Engagement hors bilan au 31 décembre 2019

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

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

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

8.2 Flux de trésorerie

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Au 31 décembre

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Résultat net	-14 198	-5 015	-6 048
Amortissements et provisions	305	131	186
Paiement fondé sur des actions	516	500	822
Autres produits et charges calculés	46	-111	-62
Coût de l'endettement financier	28	10	69
Capacité d'autofinancement	-13 303	-4 484	-5 032
Incidence de la variation des stocks	-188	-145	129
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	1 557	-4 213	-569
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	2 459	-1 339	-328
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-9 475	-10 181	-5 801

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2019, 2018 et 2017 se sont élevés à respectivement -9.475€, -10.181K€ et -5.801 K€

L'impact positif de la variance des créance clients en 2019 est lié au paiement d'étape reçu de Primex Pharmaceuticals, dans le cadre du contrat de cession d'actifs relatifs à ADV6209 (voir la section 22.2 du Document d'Enregistrement Universel) pour un montant de 3M€.

Les flux de trésorerie nets issus des activités opérationnelles comprennent une perte nette de 14.198€ pour 2019, 5.015K€ pour 2018, et de 6.048 K€ pour 2017. En déduisant de cette perte les charges et les produits calculés de la période (amortissements et dépréciations, charges et produits liés aux instruments de stocks options et assimilés, autres charges et produits relatifs à l'IAS 19 et plus et moins-values de cession, ainsi que le coût de l'endettement financier), la Société enregistre une capacité d'autofinancement négative de respectivement 13.303€ en 2019, 4.484K€ en 2018 et 5.032 K€ en 2017. La prise en compte des variations du besoin en fonds de roulement lié à l'activité aboutit à un flux de trésorerie généré par l'activité négatif de 9.475€ en 2019, 10.181K€ en 2018 et de 5.801 K€ en 2017.

Au 30 juin

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat net	-7 696	-6 806	-3 764
Amortissements et provisions	167	313	108
Païement fondé sur des actions	314	299	317
Autres produits et charges calculés	40	-139	-111
Cout de l'endettement financier	28	5	2
Capacité d'autofinancement	-7 147	-6 328	-3 448
Incidence de la variation des stocks	-64	-165	-193
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	588	1 741	407
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	894	688	-395
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	-5 729	-4 064	-3 629

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les 1^{er} semestres 2020, 2019 et 2018 sont négatifs de respectivement de 5.729K€, 4.064K€ et 3.629K€.

Au 30 juin 2020 :

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

Au 30 juin 2019 :

- l'incidence positive de la variation des créances est due au paiement d'étape de 3M€ par Primex, partiellement compensé par l'augmentation de créance pour le CIR (CIR 2018 payé au 2^{ème} semestre de 2019), et
- l'incidence positive de la variation des dettes est liée à l'augmentation des dettes fournisseurs.

Au 30 juin 2018 :

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

8.2.2 Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement

Au 31 décembre

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-934	-142	-35
Actions auto détenues	-43	-330	
Acquisition d'actifs financiers	-135	130	-303
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-1 112	-342	-338

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2019, 2018 et 2017 s'est élevée respectivement à 1.112K€, 342K€ et 338 K€.

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

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

Au 30 juin

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	-433	-109	-108
Actions auto détenues	-40	-64	-138
Acquisition d'actifs financiers	-1	-110	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	-473	-282	-246

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les périodes de 6 mois closes les 30 juin 2020, 2019 et 2018 s'est élevée respectivement à 473K€, 282K€ et 246 K€.

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

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

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

8.2.3 Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Au 31 décembre

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Augmentation de capital	1 009	744	40 830
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	276	-	500
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-302	-172	-521
Intérêts reçus (versés)			-69
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	983	571	40 739

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

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

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

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

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

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

En 2019, l'augmentation du capital est liée à l'exercice des BSCE/BSE pour un montant de 1M€, prime incluse.

En 2019, la Société a contracté une assurance prospection pour laquelle elle reçu une avance de 276K€

Au 30 juin

TABEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Augmentation de capital	16	71	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7 500	-	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	-118	-123	-85
Intérêts reçus (versés)			-
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	7 398	-52	659

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

L'augmentation du capital au premier semestre 2018 est liée à l'exercice partiel de surallocation en janvier 2018 (0,7M€ net).

L'émission d'emprunt au premier semestre 2020 s'explique par le versement de la première tranche de l'emprunt contracté avec la Banque Européenne d'Investissement (cf. 20.4) pour un montant de 7.500K€

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

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société, composés de Sicav monétaires. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société. Aux 31 décembre 2019, 2018 et 2017 la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent respectivement à 16.629K€, 26.232K€ et 36.183K€, exclusivement composés de dépôts bancaires à court terme. Au 30 juin 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élèvent à 17.825K€.

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à respectivement 16.720K€, 29.394K€ et 33.511K€ à fin 2019, 2018 et 2017. A fin juin 2020 les capitaux propres s'élèvent à 9.425K€.

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

PASSIF (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Capital social	1 683	1 612	1 601	1 684	1 618	1 612
Primes liées au capital	53 235	52 296	51 895	29 193	52 692	52 370
Réserves	-23 999	-19 500	-13 937	-13 755	-24 499	-19 677
Résultat net	-14 198	-5 015	-6 048	-7 696	-6 806	-3 764
Total Capitaux Propres	16 720	29 394	33 511	9 425	23 005	30 542

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

Endettement (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Dettes financières	1 612	420	702	9 080	1 576	508
dont non courantes	1 324	172	454	8 791	1 191	258
dont courantes	288	248	248	288	385	250
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 629	26 232	36 183	17 825	21 835	32 967
Total endettement net	-15 017	-25 812	-35 482	-8 745	-20 259	-32 459

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

Au 30 juin 2020, l'augmentation de la dette non courante s'explique par le versement de la première tranche de l'emprunt contracté avec la Banque Européenne d'Investissement (cf. 20.4) pour un montant de 7.500K€

L'endettement financier net au 31 décembre 2019 s'élève à -15.017K€ suite à un flux de trésorerie négatif lié aux activités opérationnelles pour un montant de 9.475K€. Au 30 juin 2020 l'endettement financier net s'élève à -8.745K€ (cf. ci-dessous).

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

Au-delà de son horizon de liquidité (voir en ce sens le risque de liquidité figurant à la section 3.6.1 du Document d'enregistrement Universel), la Société pourrait faire appel à des financements supplémentaires, dilutifs ou non dilutifs, afin de financer son exploitation, son développement et le démarrage de nouveaux programmes, ou voir son exploitation financer la poursuite de l'activité, notamment par la signature de partenariats.

8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant

8.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

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

Le risque de liquidité est abordé dans la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel), ainsi qu'à la note 10.1 des comptes annuels au 31 décembre 2019 figurant à la section 18.1.6 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La Société a procédé à la date d'émission du présent Document d'Enregistrement Universel, à une revue spécifique de son risque de liquidité. Elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir jusqu'au quatrième trimestre 2021, sur la base de sa trésorerie disponible à date. Par ailleurs, les négociations en cours avec des partenaires commerciaux, notamment dans le cadre du lancement commercial en Europe d'ADV7103 attendu en 2021 devraient permettre d'étendre l' horizon de liquidité de la Société jusqu'au troisième trimestre 2022, sans tenir compte des 12,5 M€ de financement complémentaire de l'emprunt de la BEI dont les conditions ne sont pas remplies à la date du présent Document d'Enregistrement Universel (voir conditions dans la section 20.4 du Document d'Enregistrement universel).

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. 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 dans au moins deux pays de l'Union Européenne selon l'une des trois procédures suivantes : une procédure centralisée, une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle.

Procédure centralisée

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

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

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

des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des Etats membres et avec de nombreux experts.

Procédure décentralisée

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

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

Procédure de reconnaissance mutuelle

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

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

- modèles et tests précliniques en laboratoire ;
- remise à la FDA d'un protocole d'essais cliniques sur l'homme (*Investigational New Drug* – « IND »), qui doit être approuvé avant le début des essais ;
- mise en œuvre d'essais cliniques sur l'homme, adaptés et rigoureusement contrôlés afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- remise à la FDA d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament (*New Drug Application* – « NDA ») ;
- inspection réputée conforme par la FDA des installations de fabrication du médicament, confirmant le respect des bonnes pratiques de mise sur le marché (la FDA pouvant procéder à des audits des sites d'essais cliniques ayant fourni les données à l'appui de la NDA) ; et
- examen et approbation de la NDA par la FDA.

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

Approbation des essais cliniques

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

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

Autorisation de mise sur le marché

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

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

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

d'entraîner des restrictions à la commercialisation ou à la fabrication d'un médicament déjà autorisé, voire le retrait de son autorisation de mise sur le marché et la réexpédition des stocks au fabricant. Le coût de ces mesures peut être extrêmement élevé.

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

9.2 Environnement réglementaire en matière de prix et remboursement de médicaments

Advicenne a été amenée à discuter et négocier le prix et le remboursement de deux médicaments : Levidcen® et Likoizam®. La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités de nombreux gouvernements. La vente des candidat-médicaments de la Société dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrés des soins de santé. Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout candidat-médicament dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des analyses pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la valeur économique du candidat médicament, outre les coûts requis pour obtenir les approbations réglementaires requises.

9.2.1 France et Europe

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

En France, c'est la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) qui est en charge de l'évaluation des médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique). C'est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, représentants des patients et des spécialistes en méthodologie et épidémiologie. A la suite de son évaluation, la Commission donne un

avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'amélioration du service médical rendu qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles.

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

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

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

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible mais justifiant cependant le remboursement ; ou
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge.

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

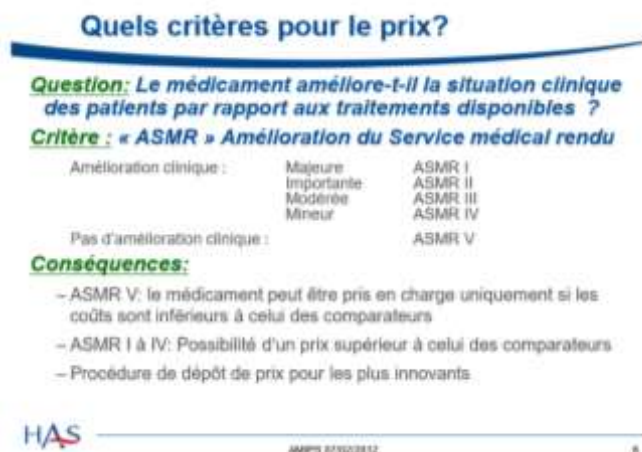
Figure 14 : SMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

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

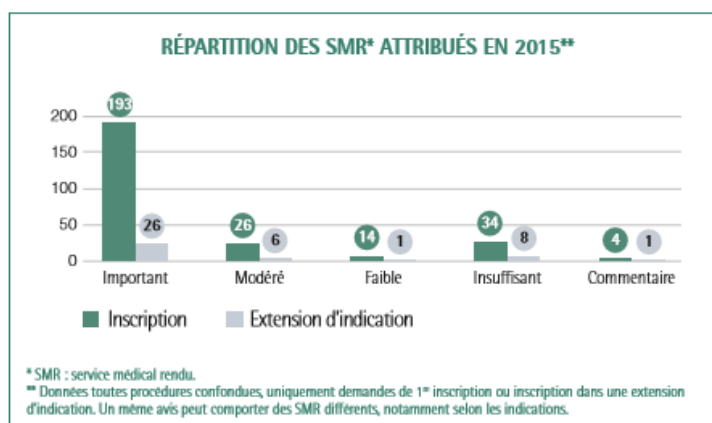
Figure 15 : ASMR et niveau de remboursement en France



Source : HAS

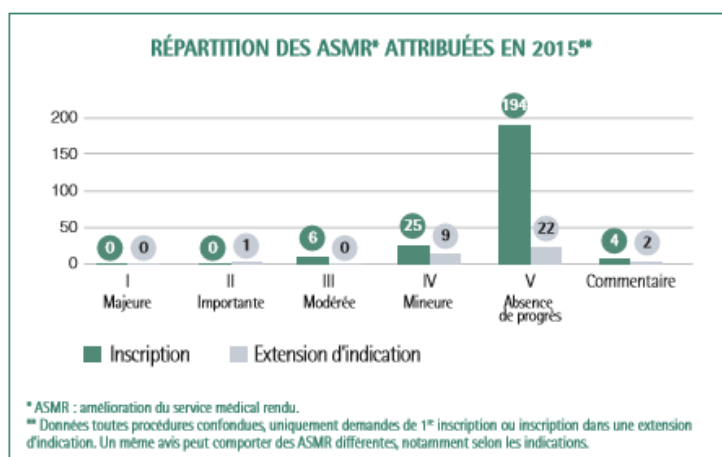
En 2015, la Commission de la Transparence a rendu 805 avis dont 330 renouvellements d'inscription (232 premières inscriptions et 40 demandes d'extension d'indication). Sur les avis rendus consécutifs à des premières inscriptions et extension d'indication, on observe que la HAS a majoritairement accordé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

Figure 16 : Répartition des SMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

Figure 17 : Répartition des ASMR en France en 2015



Source : HAS, rapport annuel d'activité 2015

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

9.2.2 Contexte aux Etats-Unis

La capacité d'Advicenne à commercialiser avec succès ses candidat-médicaments et à attirer des partenaires stratégiques dépend, dans une large mesure, de l'existence d'assurances médicales offrant une couverture satisfaisante et le remboursement par des tiers, notamment, aux Etats-Unis, par les organismes de prestations de santé et les compagnies d'assurance privées, par des organismes fédéraux tels que les programmes Medicare et Medicaid. Les tiers responsables financièrement des remboursements contestent de plus en plus vigoureusement les prix des médicaments et des services. Ils examinent non seulement leur sécurité et leur efficacité, mais également leur efficience en fonction de leur coût.

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

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

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

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

Depuis la fin du dernier exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a poursuivi son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées à la section 5.1. du Document d'Enregistrement Universel.

Pour plus d'information, voir également la note 2 de l'annexe aux comptes individuels établis en norme IFRS au 31 décembre 2019, et aux comptes consolidés au 30 juin 2020, figurant respectivement à la section 18.1.6 et 18.2.6 du Document d'Enregistrement Universel.

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

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

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

11.1 Prévision ou estimation du bénéfice publié

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

11.2 Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions

Néant.

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

Néant.

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

La Société est une société anonyme à conseil d'administration, dans laquelle les fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général ont été dissociées par le conseil d'administration réuni le 23 décembre 2019.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, David Horn Solomon occupe les fonctions de président du conseil d'administration de la Société, et André Ulmann celles de directeur général.¹

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Direction

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

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
André Ulmann²	Directeur général et administrateur	Directeur général Directeur médical monde	Président de Cemag et Cemag Care	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité de directeur général</u> : conseil d'administration du 12 mars 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à la date d'échéance de son mandat d'administrateur (voir la section 12.1.2 ci-dessous).
Nathalie Lemarié	Directeur général délégué non administrateur	Directeur des affaires réglementaires et pharmacien responsable ³	Vacataire à la faculté de pharmacie de Montpellier	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : conseil d'administration du 28 septembre 2012.

¹ A la date du Document d'Enregistrement Universel, la recherche d'un nouveau directeur général est en cours. André Ulmann occupant cette fonction pour une période de transition.

² Lors de la séance du conseil du 12 mars 2020, le mandat de directeur général de Monsieur Luc-André Granier a été révoqué. Il a été remplacé par Monsieur Ulmann, préalablement censeur au sein du conseil d'administration, qui assure cette fonction pour une période de transition.

³ Madame Nathalie Lemarié occupe la fonction de pharmacien responsable pour laquelle elle dispose des pouvoirs et attributions tels que mentionnés à l'article R. 5124-36 du code de la santé publique.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
				<u>Date du dernier renouvellement</u> : conseil d'administration du 12 mars 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : pour la durée du mandat du directeur général.

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

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

12.1.2 Conseil d'administration

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

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
David Horn Solomon*	Président du conseil d'administration	Néant	Directeur général et administrateur de Pharnext Président du conseil d'administration de Rexgenero	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : <i>En qualité d'administrateur</i> : assemblée générale du 20 décembre 2019. <i>En qualité de président du conseil d'administration</i> : conseil d'administration du 23 décembre 2019.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
				<u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	Administrateur	Néant	Directeur Général Adjoint Sciences de la vie de Bpifrance Investissement	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : assemblée générale du 29 avril 2011. <u>Date du dernier renouvellement</u> : assemblée générale du 26 mai 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Thibault Roulon	Administrateur	Néant	Directeur d'Investissement de Bpifrance Investissement	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : assemblée générale du 29 avril 2011. <u>Date du dernier renouvellement</u> : assemblée générale du 26 mai 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
Charlotte Sibley*	Administrateur	Néant	Néant	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : cooptation par le conseil d'administration du 20 septembre 2018 ratifiée par l'assemblée générale du 24 mai 2019 <u>Date du dernier renouvellement</u>: assemblée générale du 26 mai 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	Administrateur	Néant	Directeur des participations d'IRDI-Soridec gestion	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : assemblée générale du 9 mars 2017. <u>Date du dernier renouvellement</u>: assemblée générale du 26 mai 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	Administrateur	Néant	Gérante/CFO de Promontoires, Novinvest Parterns et Cemag Invest	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : cooptation par le conseil d'administration du 9 mars 2017, ratifiée par l'assemblée générale du 24 octobre 2017. <u>Date du dernier renouvellement</u> : assemblée générale du 26 mai 2020. <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
André Ulmann	Administrateur et directeur général	Directeur Général Directeur Médical	Président de Cemag et Cemag Care	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : assemblée générale du 26 mai 2020 <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
Hege Hellstrom*	Administrateur	Néant	Directeur General Belnor	<u>Date de 1^{ère} nomination</u> : assemblée générale du 26 mai 2020 <u>Date d'échéance du mandat</u> : à l'issue de l'assemblée

Nom	Mandat	Principales fonctions opérationnelles exercées dans la Société	Principales fonction opérationnelles exercées hors de la Société	Date de début et fin de mandat
				appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

** membre indépendant. Il est précisé que David H. Solomon ne respecte cependant pas l'intégralité des critères du fait de sa qualité de président du conseil d'administration, mais le conseil d'administration a estimé lors de sa réunion du 12 mars 2020 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.*

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

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

12.1.3 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours exercés en dehors de la Société

Nom	Nature du mandat	Société
Direction générale		
André Ulmann	Président Président Administrateur Administrateur Administrateur Président	Cemag SAS Cemag Care HRA Pharma Physip IMP Fondation FAAU
Nathalie Lemarié	Néant	Néant
Conseil d'administration		
David Horn Solomon	President Administrateur Directeur général et Administrateur	Solomon LTD Rexgenero Pharnext

Nom	Nature du mandat	Société
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	<u>A titre personnel</u> : Néant <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement</u> : Administrateur Membre du conseil de surveillance Censeur Administrateur Administrateur Administrateur	GamaMabs Pharma Ademtech Stentys* Corewave Limflow NH TherAguix
Thibaut Roulon	<u>A titre personnel</u> : Administrateur <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement</u> : Censeur Membre du conseil de surveillance Administrateur Membre du comité stratégique	NH TherAguix Gensight Biologics* Step pharma SAS Algotherapeutics Imtech Therapeutics
Charlotte Sibley	Chairman of the Board Président Member of advisory board Member of advisory board	Fort Hill Co, ltd Sibley Associates, LCC Valued Solutions Galileo Analytics
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean- Michel Petit	<u>A titre personnel</u> : Président Président Censeur <u>En qualité de représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, IRDI, IRDIInov et SOCRI:</u> Administrateur Censeur Censeur Observateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	IRDIInov SAS SOCRI SAS Enobraq SAS Ademtech SA Gamamabs SA Fineheart SA LNC Therapeutics SA APSI 3D SAS Micropep Technologies SAS FFLY4U SAS TreeFrog Therapeutics SAS Backbone SAS Swallis Medical SAS

Nom	Nature du mandat	Société
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	<u>A titre personnel</u> : Président Président Présidente Administrateur Administrateur Administrateur	Promontoires Saul Foundation for Progress Cemag Invest Fondation FAAU Groupe Altavia Altavia France
	<u>En qualité de représentant permanent de Cemag Invest</u> : Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	Aryballe Technologies SA Feeligreen SA Diabeloop Wandercraft SAS Faber Novel SAS Cosmo Tech SA Avicenna SAS Faber Novel SAS
	<u>En qualité de représentant permanent de Novinvest Partners</u> Administrateur	OSO-AI SAS
Hege Hellstrom	<u>A titre personnel</u> Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur	Belnor BVBA Oasmia Pharmaceuticals AB Camurus Jane Goodall Institute Belgium

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

** Société dont les actions sont admises au NASDAQ

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

Nom	Nature du mandat	Société
Direction générale		
André Ulmann	Président Administrateur Président Administrateur Administrateur	Vorpal Cemag Développement Pharmaservices Asarina AmmTek
Nathalie Lemarié	Néant	Néant

Nom	Nature du mandat	Société
Conseil d'administration		
David Horn Solomon	Directeur General / Administrateur Directeur General / Administrateur Directeur General / Administrateur	Silence Therapeutics Akari Therapeutics Bionor Parma
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	<u>A titre personnel :</u> Néant <u>En qualité de représentant permanent de Bpifrance Investissement :</u> Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur Censeur Administrateur	Libragen Cryolog Txccl* Aureus Pharma Integragen** Vexim** Arterial Renedolling Technologies
Thibaut Roulon	<u>A titre personnel :</u> Censeur <u>En qualité de représentant permanent de CDC entreprises, BPIfrance Investissement, BPIfrance Participation:</u> Administrateur Censeur Administrateur	Poxel TxCell* Biom'up Biom'up
Charlotte Sibley	Member of the remuneration comittee Member of strategic comittee Member of advisory board	American Pacific Corp Taconic Biosciences Minefield Solutions

Nom	Nature du mandat	Société
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	<u>A titre personnel</u> : Directeur General <u>En qualité de représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, IRDI et IRDInov</u> : Administrateur Administrateur Censeur Administrateur Administrateur	FAM SA Palumed SA Antabio SAS Aelis SAS Ixaltis SA Exagan SAS
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	<u>A titre personnel</u> : Administrateur Administrateur Administrateur <u>En qualité de représentant permanent de Cemag Invest</u> : Administrateur	Metabollic Explorer HRA SAS Arenadour SAS To do Today SA
Hege Hellstrom	<u>A titre personnel</u> Président	Emmenar - Sobi

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

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

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

A la connaissance de la Société, il n'existe 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).

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

Direction

Monsieur André Ulmann, directeur général, de nationalité française, 72 ans



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

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

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

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

Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué, de nationalité française, 56 ans



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

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

Conseil d'administration

Monsieur David Horn Solomon, Président, de nationalité Canadienne, 60 ans.



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

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

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

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

Monsieur Philippe Boucheron, représentant permanent de Bpifrance Investissement, administrateur, de nationalité française, 54 ans.



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

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

De 1997 à 2000, il dirigea l'équipe de recherche actions valeurs moyennes de ING Barings Ferri à Paris où il dédia une part importante

de son temps au suivi des valeurs biotechnologiques et santé françaises et européennes.

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

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

Monsieur Thibaut Roulon, administrateur, de nationalité française, 44 ans.



Thibaut Roulon est Directeur d'Investissements, Bpifrance Investissement.

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

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

Madame Charlotte Sibley, administrateur, de nationalité américaine, 74 ans.



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

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

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

Charlotte siège également au conseil d'administration de la société privée Taconic Biosciences, Inc., Fort Hill Company, et a siégé au conseil d'administration d'American Pacific Corporation jusqu'en 2014.

(NASDAQ: AMPAC), un fabricant leader sur mesure d'ingrédients pharmaceutiques et de produits de propulsion. . Elle est membre du conseil d'administration et membre du conseil d'administration de la NACD.

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

Monsieur Jean-Michel Petit, représentant permanent de Irdi Soridec Gestion, administrateur, de nationalité française, 54 ans.



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

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

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

Madame Catherine Dunand, représentant permanent de Cemag Invest, administrateur, de nationalité française, 59 ans.



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

Depuis 8 ans, se consacre à des activités de conseil pour des PME en croissance, à ses mandats d'administrateur (sociétés familiales, sociétés cotées, private equity), et à l'investissement minoritaire en private equity ; suite à la cession du laboratoire HRA a contribué à la création de la structure d'investissement CEMAG INVEST, dédiée aux

investissements minoritaires en santé et services B to B, structure qu'elle dirige aujourd'hui.

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

Madame Hege Hellstrom, administrateur, de nationalité Norvégienne, 55 ans.



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

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

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

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

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

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

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

Monsieur David Horn Solomon et Madame Charlotte Sibley ne sont pas actionnaires mais sont titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir la section 19.1.4. du Document d'Enregistrement Universel).

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

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

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

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

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

13.1 Rémunérations versées et avantages en nature

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

Monsieur Luc-André Granier a démissionné de ses fonctions de directeur général le 12 mars 2020 et a été remplacé à titre intérimaire par monsieur André Ulmann, qui occupait les fonctions de censeur au sein du conseil d'administration.

Les fonctions de censeur de monsieur André Ulmann ont ainsi pris fin le 12 mars 2020, et ce dernier a été nommé administrateur par l'assemblée générale mixte du 26 mai 2020.

Les mandats de directeurs généraux délégués de madame Caroline Roussel-Maupetit, monsieur Ludovic Robin et monsieur Paul Michalet n'ont pas été renouvelés à leur demande, et sont donc arrivés à échéance le 12 mars 2020.

Les mandats d'administrateurs de madame Françoise Brunner-Ferber et de monsieur Luc-André Granier, arrivés à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'ont pas été renouvelés.

Enfin, madame Hege Hellstrom a été nommée comme nouvel administrateur lors de cette même assemblée générale.

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

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

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
David H. Solomon ⁽¹⁾ – Président du conseil d'administration			
Rémunérations dues au titre de l'exercice			1.667
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice			N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice			448.255
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice			N/A
Total			449.922

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

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
Luc-André Granier – Directeur général ⁽¹⁾			
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	218.303	221.339	187.390
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	541.368	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	759.671	221.339	187.390

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

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

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué⁽¹⁾			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	125.420	135.633	117.190
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	304.386	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	429.806	135.633	117.190

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

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
Monsieur Ludovic Robin– directeur général délégué ⁽¹⁾			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	182.943	190.054	160.333
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	246.832	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	429.775	190.054	160.333

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

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
Monsieur Paul Michalet – directeur général délégué⁽¹⁾			
Rémunérations dues au titre de l'exercice		66.667	154.185
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		512.975	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice		N/A	N/A
Total		579.642	154.185

(1) Monsieur Paul Michalet a été nommé en qualité de directeur général délégué par décision du conseil d'administration en date du 20 septembre 2018. Ce mandat n'a pas été renouvelé à sa demande, et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	86.699	103.000	97.198
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice	95.410	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	N/A	N/A	N/A
Total	182.109	103.000	97.198

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

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017, 2018 et 2019 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
David H. Solomon – Président du conseil d’administration⁽³⁾						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	1.667	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
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	1.000	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	2.667	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 au mandataire social.

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

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

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Luc-André Granier – Directeur général⁽⁶⁾						
Rémunération fixe ⁽³⁾	159.899	159.899	164.065	164.065	182.586	182.586
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	54.000	45.000	52.470	54.000	0	52.470
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature ⁽⁵⁾	4.404	4.404	4.404	4.404	4.804	4.804
Total	218.303	209.303	221.339	222.869	187.390	239.860

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

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

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

⁽⁴⁾ Monsieur Luc-André Granier bénéficiait d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 60.000€ pour l'exercice 2017 et de 66.000€ pour les exercices 2018 et 2019 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment l'avancement des projets de recherche et développement et le financement de l'entreprise.

⁽⁵⁾ Monsieur Luc-André Granier bénéficiait jusqu'à sa démission d'une assurance perte d'emploi (GSC).

⁽⁶⁾ Monsieur Luc-André Granier a été président directeur général de la Société du 29 avril 2011 au 23 décembre 2019, date à laquelle il a démissionné de ses fonctions de président du conseil d'administration. Monsieur Luc-André Granier a par ailleurs démissionné de son mandat de directeur général avec effet au 12 mars 2020. Enfin, son mandat d'administrateur, arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'a pas été renouvelé.

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Madame Caroline Roussel-Maupetit – directeur général délégué⁽⁵⁾						
Rémunération fixe ⁽³⁾	102.920	102.920	108.873	108.873	117.190	117.190
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	22.500	19.800	25.060	22.500	0	25.060
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	2.000	2.000	N/A	N/A
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	125.420	122.720	135.933	133.373	117.190	142.250

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

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

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

⁽⁴⁾ Madame Caroline Roussel-Maupetit bénéficiait d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 25.000€ pour l'exercice 2017 et de 28.000€ pour les exercices 2018 et 2019 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2019, l'avancement des projets de recherche et développement.

⁽⁵⁾ Le mandat de directeur général délégué de madame Caroline Roussel-Maupetit n'a pas été renouvelé à sa demande, et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur Ludovic Robin – directeur général délégué⁽⁵⁾						
Rémunération fixe ⁽³⁾	145.143	145.143	152.029	152.029	160.333	160.333
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	37.800	12.600	38.025	37.800	0	38.025
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	182.943	157.743	190.054	189.829	160.333	198.358

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

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

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

⁽⁴⁾ Au titre de son contrat de travail, Monsieur Ludovic Robin bénéficiait d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum égal à 30% de sa rémunération fixe (représentant pour les exercices 2018 et 2019 un montant maximum de 45.000€, et de 42.000€ maximum pour l'exercice 2017) versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2019, l'avancement des projets commerciaux.

⁽⁵⁾ Le mandat de directeur général délégué de monsieur Ludovic Robin n'a pas été renouvelé à sa demande, et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Paul Michalet – directeur général délégué⁽⁵⁾						
Rémunération fixe ⁽³⁾			50.667	50.667	154.185	154.185
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾			16.000	0	0	16.000
Rémunération variable pluriannuelle			N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle			N/A	N/A	N/A	N/A
Jetons de présence			N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature			N/A	N/A	N/A	N/A
Total			66.667	50.667	154.185	170.185

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

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

⁽³⁾ Rémunération due au titre de son contrat de travail et de son mandat social, étant précisé que Paul Michalet était directeur général délégué de la Société entre septembre 2018 et mars 2020.

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

⁽⁵⁾ Le mandat de directeur général délégué de monsieur Paul Michalet n'a pas été renouvelé à sa demande, et est donc arrivé à échéance le 12 mars 2020.

	Exercice 2017		Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Madame Nathalie Lemarié – directeur général délégué						
Rémunération fixe ⁽³⁾	77.706	77.706	87.000	87.000	97.198	97.198
Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾	N/A	N/A	14.000	0	0	14.000
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	13.189	8.993	2.000	15.189	N/A	N/A
Jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	90.895	86.699	103.000	102.189	97.198	111.198

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

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

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

⁽⁴⁾ Madame Nathalie Lemarié bénéficie d'une rémunération variable annuelle d'un montant maximum de 14.500€ pour les exercices 2018 et 2019 versée en fonction de l'atteinte d'objectifs personnels et d'objectifs liés à l'activité de la Société, notamment, pour l'exercice 2019, l'avancement des projets de recherche et développement.

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

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2017		Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
David H. Solomon ⁽³⁾, administrateur indépendant						
Jetons de présence	-	-	-	-	1.000 €	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2017		Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Madame Françoise Brunner-Ferber, administratrice indépendante ⁽⁴⁾						
Jetons de présence	-	-	17.000 €	-	17.000 €	17.000 €
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Monsieur Luc-André Granier ⁽⁵⁾						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Bpifrance Investissement ⁽⁶⁾ (représentée par Philippe Boucheron), administrateur						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Thibaut Roulon ⁽⁶⁾ , administrateur						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
IXO Private Equity ⁽⁷⁾ (représentée par Renaud Du Lac), administrateur						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Irdi Soridec Gestion ⁽⁶⁾ (représentée par Jean-Michel Petit), administrateur						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-
Cemag Invest ⁽⁶⁾ (représentée par Catherine Dunand), administrateur						
Jetons de présence	-	-	-	-		
Autres rémunérations	-	-	-	-		
Charlotte Sibley ⁽⁶⁾ , administratrice indépendante						
Jetons de présence	N/A	N/A	5.000 €	-	14.000 €	5.000 €
Autres rémunérations	N/A	N/A	-	-	-	-

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2017		Montants versés au cours de l'exercice 2018		Montants versés au cours de l'exercice 2019	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
André Ulmann ⁽⁸⁾ , censeur						
Jetons de présence	-	-	-	-	-	-
Autres rémunérations	-	-	-	-	-	-

- (1) Rémunération due au mandataire social au cours de l'exercice et dont le montant n'est pas susceptible d'évolution quelle que soit la date de versement.
- (2) Rémunération versée au cours de l'exercice au mandataire social.
- (3) David H. Solomon a été nommé administrateur le 20 décembre 2019 puis président du conseil d'administration le 23 décembre 2019.
- (4) Le mandat de Françoise Brunner-Ferber est arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte du 26 mai 2020 et n'a pas été renouvelé.
- (5) Luc-André Granier a démissionné de son mandat de président du conseil d'administration le 23 décembre 2019 et de son mandat de directeur général le 12 mars 2020. Son mandat d'administrateur, arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'a pas été renouvelé.
- (6) Les mandats d'administrateurs de Bpifrance Investissement, Irdi Soridec Gestion, Cemag Invest et Charlotte Sibley ont été renouvelés à l'issue de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020.
- (7) IXO private equity a démissionné de son mandat d'administrateur avec effet au 1^{er} janvier 2019.
- (8) André Ulmann a été nommé censeur par l'assemblée générale de la Société en date du 23 juin 2017, puis directeur général de la Société par le conseil d'administration du 12 mars 2020. Cette dernière nomination met par conséquent fin à ses fonctions de censeur. Il est nommé administrateur par l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020.

Il est précisé que l'assemblée générale mixte de la Société en date du 26 mai 2020 a alloué au conseil d'administration une somme fixe annuelle globale (ancienne enveloppe de jetons de présence) que le conseil a vocation à distribuer en tout ou partie, conformément aux recommandations du Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext et aux termes de son règlement intérieur, en tenant notamment compte de l'assiduité des membres du conseil et du temps qu'ils consacrent à leur fonction, y compris, le cas échéant au sein de comités mis en place par le conseil.

Tableau n°4 : BSA ou BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2017, 2018 et 2019

Nom du Dirigeant mandataire social	Date de l'attribution	Nature des BSPCE	Valorisation selon la méthode Black & Scholes	Nombre de BSPCE attribués durant l'exercice	Nombre maximum d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSPCE ⁽¹⁾	Prix d'exercice ⁽¹⁾	Date d'expiration
Luc-André Granier	11 juil. 2017	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	366K€	23.000	115.000	7,54€	11 juil. 2024
		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	176K€	14.000	70.000		

Nathalie Lemarié		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	96K€	6.000	30.000		
Caroline Roussel-Maupetit		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	239K€	15.000	75.000		
		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	66K€	5.250	26.250		
Ludovic Robin		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 1	159K€	10.000	50.000		
		BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	88K€	7.000	35.000		
Paul Michalet	7 décembre 2018	BSPCE ₂₀₁₈	513K€	80.000	80.000	11,74€	7 décembre 2028
Charlotte Sibley	13 juin 2019	BSPCE ₂₀₁₉	94K€	15.000	15.000	10,52 €	13 juin 2029
David H. Solomon	23 décembre 2019	BSPCE ₂₀₁₉	448K€	90.000	90.000	9,32 €	23 décembre 2029
TOTAL			2.245K€	345.250	666.250		

- (1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélatrice 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.

La Société n'a attribué aucun instrument dilutif à ses dirigeants mandataires sociaux depuis le 31 décembre 2019.

Tableau n° 5 : BSA ou BSPCE exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017, 2018 et 2019

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre de BSPCE levés durant l'exercice	Prix d'exercice
Luc-André Granier	BSPCE ₂₀₀₈	4.662	10€
Caroline Roussel-Maupetit	BSPCE ₂₀₀₈	4.662	10€
Luc-André Granier	BSCE _{2011pool2}	10.994	16,1€
Caroline Roussel-Maupetit	BSPCE _{2011pool2}	7.558	16,1€
Nathalie Lemarié	BSPCE _{2011pool2}	4.570	16,1€
Luc-André Granier	BSPCE _{2011pool1}	2.664	16,1€

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre de BSPCE levés durant l'exercice	Prix d'exercice
Caroline Roussel-Maupetit	BSPCE _{2011pool1}	2.058	16,1€
TOTAL		37.168	

Aucun BSPCE n'a été exercé par un dirigeant mandataire social depuis le 31 décembre 2019.

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

Néant.

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

Néant.

Tableau n° 8 Historique des attributions de BSA et/ou BSPCE attribués aux dirigeants mandataires sociaux

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

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

	BSPCE 2013	BSPCE 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020
Nombre de BSPCE attribués par la Société et toute autre société du Groupe, aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du Document d'Enregistrement Universel	21 782	29 000	0	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des BSPCE à la date du Document d'Enregistrement Universel	107 910	85 000	0 ⁽¹⁾	0
Prix de souscription d'une action (en euros)	3,22	7,54	14,03	7,24
Nombre de BSPCE exercés au cours du dernier exercice	0	0	0	0

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

Par ailleurs, depuis le 31 décembre 2019, les dix premiers salariés de la Société ont exercé 18.600 BSPCE et, en conséquence, souscrit 93.000 actions ordinaires de la Société.

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

Néant.

Tableau n° 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
David H. Solomon – Président du conseil d'administration		X		X		X		X
Date début mandat :	23 décembre 2019.							
Fin mandat :	A l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.							
André Ulmann - directeur général		X		X		X		X
Date début mandat :	12 mars 2020.							
Fin mandat :	Durée illimitée							
Nathalie Lemarié - directeur général délégué	X ⁽¹⁾			X		X	X ⁽²⁾	
Date début mandat :	28 septembre 2012.							
Renouvellements :	29 septembre 2017, 12 mars 2020.							
Fin mandat :	Pour la durée du mandat du président directeur général.							

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

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

13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

A l'exception des provisions pour indemnités légales de départ à la retraite détaillées sous la note 7.1.10. de l'annexe aux comptes individuels établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 figurant à la section 18.1.6. du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres de la direction et du conseil d'administration.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux susvisés.

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice

Les informations relatives aux membres des organes d'administration et de direction en fonction à la date du Document d'Enregistrement Universel font l'objet des développements présentés à la section 12.1 « Dirigeants et administrateurs » du Document d'Enregistrement Universel.

Par ailleurs :

- Monsieur Luc-André Granier a été président directeur général de la Société du 29 avril 2011 au 23 décembre 2019, date à laquelle il a démissionné de ses fonctions de président du conseil d'administration. Monsieur Luc-André Granier a par ailleurs démissionné de son mandat de directeur général avec effet au 12 mars 2020. Enfin, son mandat d'administrateur, arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020, n'a pas été renouvelé.
- Caroline Roussel-Maupetit, directeur général délégué depuis le 29 avril 2011, Ludovic Robin, directeur général délégué depuis le 7 octobre 2016 et Paul Michalet directeur général délégué depuis le 20 septembre 2018 ont sollicité le non renouvellement de leurs mandats qui ont par conséquent pris fin le 12 mars 2020 ;
- le mandat de Françoise Brunner-Ferber, administrateur de la Société depuis le 29 avril 2011, est arrivé à échéance à l'issue de l'assemblée générale mixte du 26 mai 2020 et n'a pas été renouvelé, cette dernière ayant été remplacée par Hege Hellstrom.

14.2 Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, la Société est liée aux membres de ses organes d'administration et de direction par les contrats suivants :

- un contrat de prestation de service conclu le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, société dont l'actionnaire de référence est le même que celui de CEMAG Invest, administrateur et actionnaire de référence de la Société, au titre duquel Monsieur André Ulmann, par ailleurs directeur général de la Société, prend en charge la direction médicale monde d'Advicenne. Le contrat a été conclu pour une période maximale d'un an, avec une date d'effet rétroactive au 13 mars 2020 et peut être résilié à tout moment par la Société moyennant un préavis d'un mois. Les honoraires dus au titre de ce contrat s'élèvent à 17.500€ hors taxes par mois. Il a par ailleurs été convenu lors du conseil d'administration du 24 septembre 2020 que Monsieur André Ulmann assure une mission plus réduite de direction médicale de la Société dès le recrutement d'un nouveau directeur général, impliquant une réduction de sa rémunération à 12.000 euros HT par mois. Il est alors anticipé que Monsieur André Ulmann quitte ses fonctions d'administrateur de la Société pour redevenir censeur.
- Madame Nathalie Lemarié a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur des affaires réglementaires en date du 15 octobre 2012. Le conseil d'administration en date du 29 septembre 2017 a confirmé la poursuite de son contrat de travail. Elle a, par ailleurs, été désignée par le conseil d'administration en date du 28 septembre 2012 en qualité de pharmacien responsable pour laquelle il dispose des pouvoirs et attributions tels que mentionnés à l'article R. 5124-36 du code de la santé publique.

Par ailleurs, il a été confié à Monsieur David H. Solomon et Madame Hege Hellstrom des missions particulières dont les détails figurent en section 17.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

14.3 Informations sur les comités spécialisés

14.3.1 Comité d'audit

La Société a mis en place, par décision conseil d'administration du 31 mars 2017, un comité d'audit pour une durée illimitée. Les membres du comité d'audit, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le conseil d'administration du 29 septembre 2017.

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

Composition

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

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

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

La durée des mandats des membres du comité d'audit ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité d'audit est renouvelable sans limitation. Les membres du comité d'audit peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le conseil d'administration.

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

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

- Catherine Dunand, président
- Thibaut Roulon, et
- Jean-Michel Petit.

14.3.1.1 *Attributions*

Le comité d'audit est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;

- d’assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par le commissaire aux comptes ;
- d’émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l’assemblée générale et de revoir les conditions de leur rémunération ;
- d’assurer le suivi de l’indépendance des commissaires aux comptes ;
- d’examiner les conditions d’utilisation des produits dérivés ;
- de prendre connaissance périodiquement de l’état des contentieux importants ;
- d’examiner et formuler des recommandations concernant les opérations présentant ou susceptibles de présenter un conflit d’intérêt entre la Société et un administrateur ;
- de manière générale, d’apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Il doit rendre compte régulièrement de l’exercice de ses missions et informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

14.3.1.2 *Modalités de fonctionnement*

Le comité se réunit au moins deux fois par an, selon un calendrier fixé par son président, pour examiner les comptes annuels, semestriels et, le cas échéant, trimestriels (dans chaque cas consolidés le cas échéant), sur un ordre du jour arrêté par son président et adressé aux membres du comité cinq jours au moins avant la date de la réunion. Il se réunit aussi à la demande de son président, de deux de ses membres, ou du président du conseil d’administration de la Société.

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

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

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

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

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le comité peut entendre tout administrateur de la Société et procéder à la réalisation de tout audit interne ou externe sur tout sujet qu’il estime relever de sa mission. Le président du comité en informe au préalable le conseil d’administration. En particulier, le comité a la faculté de procéder à l’audition des personnes qui participent à l’élaboration des comptes ou à leur contrôle, directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière.

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

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

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

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

14.3.1.3 *Rapports*

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, le comité d'audit s'est réuni 4 fois et tous les membres du comité étaient présents à chacune des réunions.

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

14.3.2 Comité des nominations et des rémunérations

La Société a mis en place, par décision conseil d'administration du 10 juin 2011, un comité des nominations et des rémunérations. Les membres de ce comité, ont précisé les règles de fonctionnement de leur comité dans un règlement intérieur approuvé par le conseil d'administration du 29 septembre 2017.

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

14.3.2.1 *Composition*

Le comité des nominations et des rémunérations est, si possible, composé d'au moins deux membres du conseil d'administration désignés par ce dernier.

Le président du comité des nominations et des rémunérations est désigné par les membres du comité des nominations et des rémunérations pour la durée de son mandat de membre du comité.

La durée des mandats des membres du comité des nominations et des rémunérations ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur. Le mandat des membres du comité des nominations et des rémunérations est renouvelable sans limitation. Les membres du comité des nominations et des rémunérations peuvent être révoqués à tout moment et sans motif par le conseil d'administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des nominations et des rémunérations.

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

- Philippe Boucheron, président
- Catherine Dunand, et
- Charlotte Sibley.

Attributions

Le comité des nominations et des rémunérations est notamment chargé :

- en matière de nominations :
 - de présenter au conseil d'administration des recommandations sur la composition du conseil d'administration et de ses comités ;
 - de proposer annuellement au conseil d'administration la liste de ses membres pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext;
 - d'établir un plan de succession des dirigeants de la Société et d'assister le conseil d'administration dans le choix et l'évaluation des membres du conseil d'administration ;
 - de préparer la liste des personnes dont la désignation comme membre du conseil d'administration peut être recommandée ; et
 - de préparer la liste des membres du conseil d'administration dont la désignation comme membre d'un comité du conseil peut être recommandée.
- en matière de rémunérations :
 - d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions;
 - d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'attribution d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
 - d'examiner les principaux objectifs de tout plan d'actions gratuites dont la mise en place serait envisagée au bénéfice des salariés de la Société ;
 - de formuler, auprès du conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, y compris au titre d'une mission spécifique, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des mandataires sociaux. Le comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuite et d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux mandataires sociaux éligibles à ce type de mécanisme,
 - d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les administrateurs, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration ;

- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du conseil d'administration ; et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le conseil d'administration en matière de rémunération.

De manière générale, le comité des nominations et des rémunérations apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Modalités de fonctionnement

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

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

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

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

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

Les membres du comité ne peuvent pas se faire représenter.

Le président du conseil d'administration de la Société, s'il n'est pas membre du comité des nominations et des rémunérations, peut être invité à participer aux réunions du comité. Le comité l'invite à lui présenter ses propositions. Il n'a pas voix délibérative et n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation. Les autres membres de la direction générale ne sont pas présents aux réunions du comité des nominations et rémunérations et n'assistent pas non plus aux délibérations du conseil d'administration relatives à leur rémunération.

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

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

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

Rapports

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, le comité des nominations et des rémunérations s'est réuni 4 fois et tous les membres du comité étaient présents à chacune des réunions.

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

14.4 Gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public et afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext www.middlenext.com.

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

Le tableau ci-dessous résume la composition du conseil d'administration et des comités spécialisés à la date du Document d'Enregistrement Universel :

Administrateur	Titre	Date de nomination ou de renouvellement	Echéance du mandat	Comité d'audit	Comité des nominations et des rémunérations
David Horn Solomon	Président du conseil d'administration	23 décembre 2019	2022	-	-
André Ulmann	Administrateur	26 mai 2020	2023	-	-
Bpifrance Investissement représentée par Philippe Boucheron	Administrateur	26 mai 2020	2023	-	Président
Thibault Roulon	Administrateur	26 mai 2020	2023	Membre	-
Charlotte Sibley	Administrateur indépendant	26 mai 2020	2023	-	Membre
Irdi Soridec Gestion représentée par Jean-Michel Petit	Administrateur	26 mai 2020	2023	Membre	-
Cemag Invest représentée par Catherine Dunand	Administrateur	26 mai 2020	2023	Président	Membre
Hege Hellstrom	Administrateur indépendant	26 mai 2020	2023	-	-

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

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée	En cours de réflexion
Le pouvoir de surveillance			
R1 Déontologie des membres du conseil	X		
R2 Conflits d'intérêts	X		
R3 Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X ⁽¹⁾		
R4 Information des membres du conseil	X		
R5 Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R6 Mise en place de comités			X ⁽²⁾
R7 Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R8 Choix de chaque membre du conseil	X		
R9 Durée des mandats des membres du conseil			X ⁽³⁾
R10 Rémunération des membres du conseil	X		
R11 Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X ⁽⁴⁾	
R12 Relation avec les actionnaires	X		
Le pouvoir exécutif			
R13 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 Préparation de la succession des dirigeants	X		
R15 Cumul contrat de travail et mandat social	X ⁽⁵⁾		
R16 Indemnités de départ	X		
R17 Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions		X ⁽⁶⁾	
R19 Revue des points de vigilance	X		

⁽¹⁾ A la date du Document d'Enregistrement Universel, le conseil d'administration estime qu'il dispose en les personnes de David H. Solomon, de Charlotte Sibley et de Hege Hellstrom de trois membres indépendants au sens des dispositions du Code MiddleNext. David H. Solomon ne respecte cependant pas l'intégralité des critères du fait de sa qualité de président du conseil d'administration, mais le conseil d'administration a estimé lors de sa réunion du 12 mars 2020 que l'indépendance de David H. Solomon n'est pas remise en cause dans la mesure où les fonctions de président du conseil et de directeur général de la Société sont dissociées.

⁽²⁾ 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. Les personnes nommées à la présidence des deux comités sont les plus compétents dans le domaine, et notamment en matière de comptabilité et de finances, notamment en matière de gestion de la trésorerie et des dépenses en immobilisations et de fonctionnement et l'analyse des plans d'affaires.

- (3) L'échelonnement du renouvellement des mandats des administrateurs ne pourra pas se faire dans l'immédiat dans la mesure où les administrateurs actuels ont tous été nommés ou ont vu leur mandat renouvelé au cours de l'année 2020. Leur mandat arrivera à échéance lors de l'assemblée générale arrêtant les comptes de l'exercice 2022 ; l'assemblée générale extraordinaire pourrait alors décider de renouveler certains mandats pour une durée de mandat exceptionnellement plus courtes afin de mettre en œuvre un échelonnement.
- (4) La Société entend mettre en place une évaluation des travaux du conseil d'administration début 2021.
- (5) Compte tenu de la taille de la Société, de sa volonté d'attirer et retenir du personnel à forte expérience⁸ et de l'expertise spécifique de Nathalie Lemarié, le conseil d'administration a autorisé le cumul du contrat de travail de cette dernière avec son mandat social.
- (6) L'exercice des BSA et/ou BSPCE attribués à certains dirigeants mandataires sociaux de la Société n'est pas soumis à des conditions de performance. Les BSPCE attribués sont assortis d'une condition de présence afin de s'assurer d'une stabilité du management dans le temps.

14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise

Les mandats de l'ensemble des membres du conseil d'administration arrivés à échéance à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ont été renouvelés par l'assemblée générale mixte du 26 mai 2020, à l'exception du mandat de Madame Françoise Brunner-Ferber. Par ailleurs, Madame Hege Hellstrom a été nommée administrateur lors de cette même assemblée.

⁸ Les protections attachées au bénéfice d'un contrat de travail (procédure de licenciement et indemnités chômage notamment) représentent pour les dirigeants mandataires sociaux un élément important, sans lequel ils n'auraient peut-être pas accepté par ailleurs un mandat social.

15. SALARIES

15.1 Ressources humaines

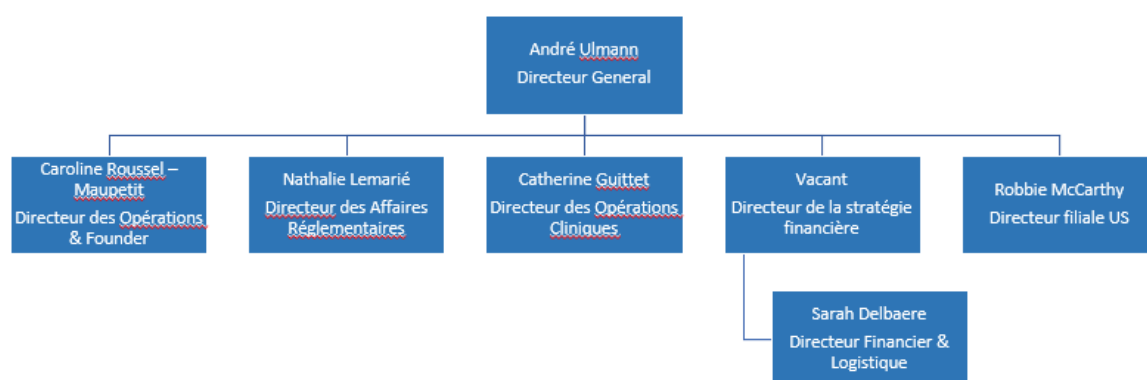
Au 30 juin 2020 la Société comptait 31 salariés. Au 31 décembre 2019, la Société comptait 32 salariés contre 30 au 31 décembre 2018 et 22 au 31 décembre 2017 et un effectif moyen de 31 salariés sur l'exercice 2019 contre 26 salariés sur l'exercice 2018 et 20 salariés sur l'exercice 2017.

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 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Cadres	29	28	20
Employés	3	2	2
Effectifs	32	30	22

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
R&D	20	18	15
M&S	8	8	5
G&A	4	4	2
Effectifs	32	30	22

15.1.3 Représentation du personnel

Les employés de la Société sont représentés par les membres du comité économique et social. Les élections ont eu lieu en décembre 2019. Les deux titulaires sont Alexandra Guillaumin et Laure Chidler. Les deux suppléants sont Florie Guillaumin et Sophie Joukoff. La Société estime entretenir de bonnes relations avec ses salariés.

15.2 Participations et stock-options des mandataires sociaux

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
Direction générale				
Nathalie Lemarié	directeur général délégué non administrateur	4.202	0,05%	Un total de 35.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 1.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 5.000 actions au prix unitaire de 3,22€ euros 6.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 30.000 actions au prix unitaire de 7,54 euros
Conseil d'administration				
Bpifrance Investissement	Administrateur	2.309.809	27,36%	Néant.
Thibault Roulon	Administrateur	0	0%	Néant.
Charlotte Sibley	Administrateur	1.120	0,013%	Un total de 15.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de : 15.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 15.000 actions au prix unitaire de 10,52 euros
David Horn Solomon	Président	0	0%	Un total de 90.000 actions potentielles à provenir de l'exercice de :

Nom	Mandat	Actions		Titres donnant accès au capital
		Nombre	% du capital	
				90.000 BSPCE donnant le droit de souscrire 90.000 actions au prix unitaire de 9,32 euros
Irdi Soridec Gestion	Administrateur	360.672	4,27%	Néant.
Cemag Invest	Administrateur	748.064	8.86%	Néant.
André Ulman	Censeur	0	0	Néant.

Il est par ailleurs indiqué qu'à la date du Document d'Enregistrement Universel, Madame Hege Helstrom ne détient aucunes actions ou instruments dilutifs émis par la Société.

15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société

La participation des salariés (y compris les dirigeants mandataires sociaux de la Société ayant conclu un contrat de travail avec cette dernière) au capital de la Société s'élève à 9,24%, sur une base pleinement diluée au 31 octobre 2020.

Il n'existe, à la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Actionnaires détenant plus de 5 % du capital social et/ou des droits de vote de la Société

Le tableau de l'actionnariat ci-après présente, à la connaissance de la Société, la répartition du capital social et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel.

	Situation à la date du 31 octobre 2020 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 octobre 2020 sur une base pleinement diluée ⁽²⁾		
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% des droits de vote ⁽³⁾	Nombre d'actions total post exercice des BSPCE et des BSA en circulation	% du capital post exercice des BSPCE et des BSA en circulation ⁽²⁾	% des droits de vote post exercice des BSPCE et des BSA en circulation ⁽²⁾
Nathalie Lemarié	4 202	0,05%	4 202	0,03%	39 202	0,42%	0,27%
André Ulmann **	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,00%
David Horn Solomon*	0	0,00%	0	0,00%	90 000	0,97%	0,61%
Total dirigeants mandataires sociaux	4 202	0,05%	4 202	0,03%	129 202	1,39%	0,88%
Salariés, consultants et membres de comités	269 745	3,19%	437 137	3,15%	728 995	7,85%	6,09%
Bpifrance Investissement* (5)	2 309 809	27,33%	4 009 377	28,88%	2 309 809	24,88%	27,25%
Cemag Invest*	748 064	8,85%	1 496 128	10,78%	748 064	8,06%	10,17%
Irdi Soridec Gestion* (4)	435 511	5,15%	796 183	5,74%	435 511	4,69%	5,41%
Charlotte Sibley*	1 120	0,01%	1 120	0,01%	16 120	0,17%	0,11%
Total investisseurs	3 494 504	41,35%	6 302 808	45,41%	3 509 504	37,80%	42,94%
IXO Private Equity (4)	1 187 043	14,05%	2 264 086	16,31%	1 187 043	12,79%	15,39%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,90%	1 165 988	8,40%	582 994	6,28%	7,92%
Mr. Lefoulon	352 832	4,17%	705 664	5,08%	362 332	3,90%	4,86%
Autre flottant	2 529 288	29,93%	3 001 099	21,62%	2 752 788	29,65%	21,92%
Total flottant	4 652 157	55,05%	7 136 837	51,41%	4 885 157	52,62%	50,09%
Autodetention (6)	30 536	0,36%		0,00%	30 536	0,33%	0,00%
TOTAL	8 451 144	100,00%	13 880 984	100,00%	9 283 394	100,00%	100,00%

* Administrateur de la Société.

** Administrateur de la Société, et détient indirectement 49,4% de la Société Cemag Invest

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

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

(3) A compter du 2^{ème} anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double. Seules les actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité, soit 30.536 actions au 31 octobre 2020, sont privées de droit de vote.

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

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

(6) Actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupond, soit 30.536 actions au 31 octobre 2020.

La Caisse des dépôts et consignations (CDC), BPI France et Bpifrance Investissement ont déclaré individuellement avoir franchi en baisse, le 13 janvier 2020 les seuils de 25% et 20% des droits de vote de la Société, résultant d'une augmentation du nombre de droits de vote dans la Société suite à l'attribution de droits de vote double.

Le 24 avril 2020, la Caisse des dépôts et consignations (CDC), BPI France et Bpifrance Investissement ont franchi à la hausse ces mêmes seuils de 20% et 25% des droits de vote de la Société, résultant de l'attribution à leur profit de droits de vote double.

16.2 Existence de droits de vote différents

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux, étant toutefois précisé qu'à compter du deuxième anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire depuis deux ans au moins à compter de cette date bénéficieront d'un droit de vote double.

Les principaux actionnaires de la Société ne détiennent pas de droit de vote différent de tous les actionnaires de la Société.

16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société

A la date du Document d'Enregistrement Universel, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

A l'exception de la présence de David H. Solomon, Charlotte Sibley et Hege Hellstrom, membres indépendants au sein de son conseil d'administration et de la procédure des conventions réglementées, la Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle

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

17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

17.1 Détail des transactions avec les parties liées

Certains dirigeants mandataires sociaux de la Société sont liés à la Société par un contrat de travail ou de service (voir notamment la section 14.2 du Document d'Enregistrement Universel).

A l'exception de ce qui précède, il n'existe à la date du Document d'Enregistrement Universel de contrat liant la Société à l'une de ses parties liées.

17.2 Rapports du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Les conventions réglementées pour les exercices 2017 et 2018 sont mentionnées dans les rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 figurants respectivement aux sections 19.2.1 et 19.2.2 du Document de Référence 2018.

Les conventions règlementées pour l'exercice 2019 sont mentionnées dans le rapport spécial du commissaire aux comptes ci-après. Depuis l'établissement dudit rapport, les conventions réglementées suivantes ont été soumises à l'autorisation du conseil d'administration :

- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 12 mars 2020, a autorisé à nouveau le contrat de service signé le 4 avril 2017 avec Madame Françoise Brunner-Ferber, administratrice et présidente de la société Naga Life Science Consulting, ayant pour objet une activité de recherche pour le projet Kiekids, programme européen FP7, poursuivi au cours de l'exercice 2019 sans donner lieu à aucune facturation. Il est précisé que cette convention n'est pas prorogée et est résiliée par ce même conseil d'administration du 12 mars 2020. Il est précisé que Madame Françoise Brunner-Ferber n'a pas pris part au vote de cette autorisation.
- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 30 avril 2020, a autorisé préalablement à sa signature, la convention conclue avec monsieur Luc-André Granier au titre de la rupture de son contrat de travail. Il est précisé que monsieur Luc-André Granier n'a pas pris part au vote de cette autorisation.
- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 16 juin 2020, a autorisé préalablement à sa signature, un contrat de prestation de service conclu le 19 juin 2020 avec la société CEMAG CARE, société dont l'actionnaire de référence est le même que celui de CEMAG Invest, administrateur et actionnaire de référence de la Société, au titre duquel monsieur André Ulmann, par ailleurs directeur général de la Société, prend en charge la direction médicale monde d'Advicenne. Le contrat a été conclu pour une période maximale d'un an, avec une date d'effet rétroactive au 13 mars 2020 et peut être résilié à tout moment par la Société moyennant un préavis d'un mois. Les honoraires dus au titre de ce contrat s'élèvent à 17.500€ hors taxes par mois. Il est précisé que monsieur André Ulmann et madame Catherine Dunand représentante de Cemag Invest n'ont pas pris part au vote de cette autorisation.
- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 24 septembre 2020, a autorisé la conclusion d'une convention avec monsieur David Solomon aux fins de lui confier une mission particulière d'accompagnement du directeur général pendant une durée de trois mois (du 1^{er} octobre au 31 décembre 2020). Cette mission est rémunérée 10.000 euros (brut) par mois. Le conseil d'administration a acté une prorogation de cette mission sur le premier trimestre 2021 lors de sa réunion du 3 décembre, 2020, dans les mêmes conditions financières. Il est précisé que monsieur David Solomon n'a pas pris part au vote de ces autorisations.

- Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 24 septembre 2020, a autorisé la conclusion d'une convention avec Madame Hege Hellstrom aux fins de lui confier une mission particulière de supervision et de coordination de la stratégie de lancement en Europe, pour une durée initiale de trois mois (du 1er octobre au 31 décembre 2020), correspondant à environ deux jours de travail par semaine. Cette mission serait rémunérée 25.000 euros HT et pourrait éventuellement être assortie d'une prime de succès.
- Le conseil d'administration a acté une prorogation de cette mission sur le premier trimestre 2021 lors de sa réunion du 3 décembre, 2020, dans les mêmes conditions financières. Il est précisé que madame Hege Hellstrom n'a pas pris part au vote de ces autorisations

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

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

implid Audit
79 Cours Vitton
69006 LYON

ADVICENNE S.A. Société Anonyme

Siège social
2 rue Briconnet
30000 Nîmes

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'Assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

CONVENTIONS AUTORISEES ET CONCLUES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

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 AUTORISEES DEPUIS LA CLOTURE

Nous avons été avisés de la convention suivante autorisée depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Contrat de consultant à signer avec la société CEMAG CARE, contrôlée par M. André ULMANN, directeur général de votre société.

Ce contrat de consultant restant à signer porte sur des services distincts du mandat de directeur général de Monsieur André Ulmann.

Le conseil d'administration a autorisé le versement d'honoraires mensuel de 17 500 € HT à la société CEMAG CARE.

Cette convention a été autorisée par votre conseil d'administration du 7 avril 2020.

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.

Lyon, le 29 avril 2020

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

implid Audit

Stéphane DEVIN

Associé

Alain DESCOINS

Associé

18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté à la section 7 du Document d'Enregistrement Universel et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté à la section 8 du Document d'Enregistrement Universel.

18.1 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2017, 2018 et 2019

18.1.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017(*)
Chiffre d'affaires	8-2-1	1 663	963	557
Revenu des partenariats	8-2-2	-	5 000	1 091
Autres produits de l'activité	8-2-3	921	961	924
Produits des activités courantes		2 584	6 924	2 572
Coût des marchandises vendues		-691	-474	-314
Frais de recherche et développement	8-2-4	-8 562	-7 218	-4 955
Frais de commercialisation et de marketing	8-2-4	-4 010	-2 220	-1 496
Frais de structure et généraux	8-2-4	-3 569	-2 304	-1 781
Résultat opérationnel		-14 248	-5 292	-5 974
Coût de l'endettement financier	8-2-5	-28	-10	-69
Autres charges financières				-4
Autres produits financiers	8-2-5	78	287	
Résultat avant impôt		-14 198	-5 015	-6 048
Impôts sur les bénéfices	8-2-6	-	-	-
Résultat Net		-14 198	-5 015	-6 048
Résultat par action (€/action)	8-2-7	-1,74	-0,62	-1,01
Résultat dilué par action (€/action)	8-2-7	-1,74	-0,62	-1,01

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017(*)
Résultat Net		-14 198	-5 015	-5 015
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		-43	-16	-4
Effet d'impôt				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		-43	-16	-4
Résultat global		-14 241	-5 031	-6 052

(*) Les revenus de partenariat étaient précédemment intégrés dans les autres produits de l'activité. Ils ont été isolés sur une ligne distinct pour se conformer à la présentation de 2018 & 2019

18.1.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Immobilisations incorporelles	7-1-1	4	3	3
Immobilisations corporelles	7-1-2	2 118	242	214
Autres actifs financiers	7-1-3	119	9	9
Actifs non courants		2 241	254	226
Stocks et en-cours	7-1-4	496	308	163
Clients	7-1-5	553	3 336	223
Crédits d'impôt	7-1-6	860	843	886
Autres actifs courants	7-1-3	2 904	1 695	553
Actifs financiers	7-1-7	195	170	300
Trésorerie et équivalents trésorerie	7-1-7	16 629	26 232	36 183
Actifs courants		21 638	32 585	38 308
Total actif		23 879	32 839	38 533

18.1.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Capital social		1 683	1 612	1 601
Primes liées au capital		53 235	52 296	51 895
Réserves		-23 999	-19 500	-13 937
Résultat net		-14 198	-5 015	-6 048
Total Capitaux Propres		16 720	29 394	33 511
Emprunts et dettes financières	7-1-10	1 324	172	454
Provisions	7-1-8 / 9	212	148	106
Autres passifs	7-1-11	-		
Passifs non courants		1 536	321	560
Emprunts et dettes financières	7-1-10	288	248	248
Fournisseurs	7-1-11	3 907	1 569	1 314
Autres passifs courants	7-1-11	1 427	1 306	2 901
Passifs courants		5 623	3 123	4 463
Total passif		23 879	32 839	38 533

18.1.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Résultat net	8-2	-14 198	-5 015	-6 048
Amortissements et provisions		305	131	186
Païement fondé sur des actions	8-2-3	516	500	822
Autres produits et charges calculés		46	-111	-62
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	28	10	69
Capacité d'autofinancement		-13 303	-4 484	-5 032
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-188	-145	129
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	1 557	-4 213	-569
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-11	2 459	-1 339	-328
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-9 475	-10 181	-5 801
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-934	-142	-35
Actions auto détenues		-43	-330	
Acquisition d'actifs financiers		-135	130	-303
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-1 112	-342	-338
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	1 009	744	40 830
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	276	-	500
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	-302	-172	-521
Intérêts reçus (versés)				-69
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		983	571	40 739
Variation de la trésorerie		-9 603	-9 951	34 600
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	26 232	36 183	1 583
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 629	26 232	36 183

18.1.5 Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2016	774	8 829	-14 755	-5 153
Résultat de la période			-6 048	-6 048
Autres éléments du résultat global, après impôts			-4	-4
Résultat global	-	-	-6 052	-6 052
Augmentation de capital	826	43 065		43 891
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				-
Palements fondés sur des actions			822	822
Situation au 31 décembre 2017	1 601	51 894	-19 984	33 511
Résultat de la période			-5 015	-5 015
Autres éléments du résultat global, après impôts			-16	-16
Résultat global	-	-	-5 031	-5 031
Augmentation de capital	12	732		744
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle		-330		-330
Palements fondés sur des actions			500	500
Situation au 31 décembre 2018	1 612	52 296	-24 515	29 394
Résultat de la période			-14 198	-14 198
Autres éléments du résultat global, après impôts			-43	-43
Résultat global	-	-	-14 241	-14 241
Augmentation de capital	70	939		1 009
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			43	43
Palements fondés sur des actions			516	516
Situation au 31 décembre 2019	1 683	53 235	-38 197	16 721

18.1.6 Notes Annexes

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

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 12 mars 2020.

1 DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

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

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

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

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

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

Fin 2019, ADV7103 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la Commission européenne dans le traitement de la Cystinurie une maladie rénale rare induisant des calculs importants et récurrents dans les reins, après avoir obtenu en 2017 la même protection pour sa première indication l'acidose tubulaire rénale distale (ATRD), une autre maladie rénale rare qui survient lorsque les reins sont incapables d'éliminer efficacement l'accumulation des acides circulants dans le sang. Actuellement en essais cliniques de phase III pour cette indication en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, ADV7103 rentre dans le cadre d'une procédure centralisée européenne pour sa demande de mise sur le marché. En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRD, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique.

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

En Europe, la Société a décidé de commercialiser ses produits via sa propre infrastructure qui est en cours de mise en place. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes pédiatriques néphrologues et neurologues.

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

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

2. FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE

2.1 Faits marquants de l'exercice 2019

L'année 2019 a été riche en développements positifs, et Advicenne continue son plan d'exécution afin de permettre la commercialisation de son candidat médicament phare ADV7103.

Les deux études cliniques de phase III aux états Unis et en Europe ainsi que la préparation du lancement commercial en Europe ont été les principaux sujets d'investissement impactant le compte de résultat de l'exercice.

Eléments financiers et commerciaux

Advicenne a :

Annoncé le succès de la cotation croisée de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Bruxelles.

Annoncé l'obtention d'un accord de financement de La Banque Européenne d'Investissement pour 20 millions d'euros en 3 tranches de 7,5, 5 et 7,5 millions d'euros chacune.

Sécurisé la production commerciale d'ADV7103 au moyen d'un accord de production et d'approvisionnement à long terme avec Elaiapharm Lundbeck, signé le 4 septembre 2019.

Été récompensée de la Palme d'Oc dans la catégorie Recherche & Santé lors du gala des ambassadeurs d'Occitanie 2019 organisé par la Tribune le mardi 12 novembre à l'Opéra Comédie de Montpellier.

Eléments scientifiques, cliniques et réglementaires

En 2019, Advicenne a également :

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

Déposé le dossier de demande de mise sur le marché de son produit phare ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd)

Confirmé la prévalence de l'ATRd et de la cystinurie à la conférence ISPOR.

Annoncé l'inclusion du premier patient dans l'essai ARENA-2, étude clinique pivot de phase III menée aux Etats-Unis avec ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd)

Présenté des données supplémentaires sur l'efficacité d'ADV7103 dans le traitement de l'ATRd, lors d'une communication orale et un poster au 18^e congrès de l'Association internationale de néphrologie pédiatrique (International Pediatric Nephrology Association - IPNA)

Obtenu l'opinion positive de l'EMA pour la Désignation de Médicament Orphelin pour ADV7103 dans la Cystinurie en Europe.

Autres éléments et gouvernance

En 2019, Advicenne a également :

En complément de KPMG renouvelé, décidé de nommer en second cabinet (Implid Audit) dans le cadre d'un co-commissariat aux comptes. Ce choix a été fait en anticipation de la consolidation des comptes prévue dans le cadre de son déploiement à l'international.

Décidé dans le cadre des bonnes pratiques de gouvernance de scinder les fonctions de direction générale et de présidence du Conseil d'Administration. Monsieur David Horn Solomon a été à cette occasion nommé au poste de président du conseil d'administration dans le cadre de sa stratégie internationale.

2.2 Evénements postérieurs à la clôture

Advicenne a mis à disposition ADV7103 8mEq et 24mEq, granulés à libération prolongée, en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Advicenne a annoncé, le 13 mars 2020, la nomination d'André Ulmann au poste de Directeur Général par intérim, en remplacement de Mr. Luc-André Granier

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré le 11 mars 2020 que la maladie à coronavirus COVID-19 constitue une pandémie. Une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 aurait un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène.

3. ETATS FINANCIERS IFRS DE LA SOCIETE

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

4. BASE DE PREPARATION DES COMPTES

Les états financiers de la Société ont été établis en Euro qui représente également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

4.1 Référentiel IFRS

Les comptes ont été établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne en vigueur au 31 décembre 2019.

Ce référentiel comptable, qui est disponible sur le site internet de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Ces états financiers sont également conformes aux normes et interprétations adoptées par l'IASB à la même date.

4.1.1 Normes d'application obligatoire 1er janvier 2019

A part IFRS 16 qui concerne les contrats de location, les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2019, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes :

Amendements IAS 19 : Avantages du personnel : modification, réduction ou liquidation d'un régime
Amendements IAS 28 - Intérêts à long terme dans des entreprises associées et coentreprises
Amendements IFRS 9 - Caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative
IFRIC 23 - Incertitude relative au traitement des impôts sur le résultat
IAS 12 : effets d'impôts des paiements sur des instruments financiers classés en capitaux propres
IFRS 3 et IFRS 11 : intérêts antérieurement détenus dans une joint opération
IAS 23 : coûts d'emprunts incorporables au coût de l'actif

Par ailleurs, la société n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2020 ou postérieurement, étant précisé que la Société analyse actuellement les impacts potentiels de leur entrée en vigueur.

4.1.2 Contrats de location

La Société a appliqué pour la première fois la norme IFRS 16 « contrats de location » qui introduit un nouveau modèle de comptabilisation des contrats de location et qui est d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2019. La norme IFRS 16 « Contrats de location », remplace la norme IAS 17 « Contrats de

location » et ses interprétations afférentes, introduit un modèle unique de comptabilisation des contrats de location chez le preneur, qui nécessite de reconnaître les actifs et passifs pour tous les contrats de location, à l'exception de ceux d'une durée inférieure à 12 mois ou ceux dont l'actif sous-jacent est de faible valeur, pour lesquels des exemptions existent. Le bénéficiaire du contrat doit, dès lors que l'actif inclus dans le contrat de location est identifiable et qu'il contrôle l'utilisation de cet actif, comptabiliser à l'actif de son bilan un droit d'utilisation en contrepartie d'une dette financière au passif de son bilan. Par ailleurs, les loyers de ces contrats de location sont comptabilisés pour partie en remboursement du passif de location et pour partie en frais financiers dans le résultat financier. Une charge d'amortissement du droit d'utilisation est constatée en résultat opérationnel. Les contrats de location tels que définis par la norme IFRS 16 « Contrats de location », sont comptabilisés au bilan, ce qui se traduit par la constatation :

- D'un actif qui correspond au droit d'utilisation de l'actif loué pendant la durée du contrat ;
- D'un passif au titre de l'obligation de paiement.

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

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

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

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

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

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

Le taux d'emprunt marginal moyen est de 2,5 %.

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

Fin 2018 la société avait 3 baux en cours avec un engagement de 60K€ hors bilan. La différence avec la dette de 1 261 K€ comptabilisé au 31 décembre 2019, correspond principalement aux nouveaux baux signés en 2019.

4.2 Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions.

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

5. METHODES ET REGLES D'EVALUATION

Les principes et méthodes d'évaluation appliqués par la Société sont détaillés dans les paragraphes suivants.

5.1 Recherche et développement – Travaux de recherche et développement réalisés en interne

Conformément à IAS 38, Immobilisations incorporelles, les frais de recherche sont comptabilisés en charges dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Selon IAS 38, les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si les six critères suivants sont cumulativement remplis :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente,
- intention de la Société d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre,
- capacité de celle-ci à utiliser ou à vendre cet actif incorporel,
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif. L'entité doit démontrer, entre autres choses, l'existence d'un marché pour la production issue de l'immobilisation incorporelle ou pour l'immobilisation incorporelle elle-même ou, si celle-ci doit être utilisée en interne, son utilité,
- disponibilité de ressources techniques, financières et autres appropriées afin d'achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle, et
- capacité d'évaluation de façon fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Les travaux de recherche et développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenue, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

5.2 Autres immobilisations incorporelles

Elles comprennent principalement des licences de logiciels. Les autres immobilisations incorporelles acquises figurent au bilan pour leur coût d'acquisition diminué le cas échéant des amortissements et des pertes de valeur cumulés.

Elles sont amorties linéairement en fonction de leur durée d'utilité (entre 1 et 10 ans).

5.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires). Elles ne font l'objet d'aucune réévaluation.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée d'utilité estimée. Les valeurs résiduelles ne sont pas prises en compte, leur impact étant non significatif. Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

Installations techniques, matériel et outillage : de 2 à 10 ans

Installations générales, agencements, aménagements divers : de 5 à 10 ans

Matériel de bureau : de 3 à 5 ans

Matériel informatique, mobilier : de 3 à 10 ans

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

5.4 Pertes de valeur des actifs immobilisés

La Société procède, conformément à la norme IAS 36 - Dépréciation d'actifs, à l'évaluation de la recouvrabilité de ses immobilisations. S'agissant d'actifs corporels et incorporels amortis, la Société évalue à chaque clôture s'il existe un indice de perte de valeur sur ces immobilisations. Ces indices sont identifiés par rapport à des critères externes ou internes, tel que par exemple un changement de technologie ou un arrêt d'activité.

Le cas échéant, un test de dépréciation est réalisé en comparant la valeur nette comptable de l'actif, à sa valeur recouvrable qui correspond à la plus élevée des deux valeurs suivantes : la juste valeur diminuée du coût de sortie ou la valeur d'utilité. Si la valeur comptable de l'actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée. Le cas échéant, en pratique, les tests de dépréciation sont effectués par rapport à la valeur d'utilité correspondant à la valeur actualisée des flux de trésorerie estimés provenant de l'utilisation de l'actif.

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

5.5 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société correspondent aux dépôts et cautionnements (actifs financiers non courants), aux contrats de liquidité et de rachat de titres, aux créances clients, certaines autres créances à court terme ainsi que la trésorerie et les comptes à terme en équivalents de trésorerie. Ces actifs sont classés dans la catégorie actifs aux coûts amortis.

Dans la pratique, la juste valeur est proche de leur montant nominal.

Une estimation du risque de non-recouvrement des créances est faite de manière individualisée ou sur la base de critères d'ancienneté à chaque clôture et donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en conséquence. Le risque de non-recouvrement est apprécié au regard de différents critères tels que les difficultés financières, les litiges, ou les retards de paiement.

5.6 Stocks

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

Le coût des stocks est évalué suivant la méthode du « premier périmé, premier sorti (FEFO) ».

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

5.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les liquidités, les placements à court terme très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque limité de changement de valeur, et les découverts bancaires. La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont essentiellement en euros. Les découverts bancaires figurent au passif courant des états de la situation financière, dans les passifs financiers à court terme. Les placements dont l'échéance initiale est à plus de trois mois à partir de la date d'acquisition sans possibilité de sortie anticipée sont exclus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

5.8 Provisions

En conformité avec IAS 37, « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », la Société comptabilise des provisions dès lors qu'il existe des obligations actuelles, juridiques ou implicites, résultant d'événements antérieurs, qu'il est probable que des sorties de ressources représentatives d'avantages économiques seront nécessaires pour éteindre les obligations, et que le montant de ces sorties de ressources peut être estimé de manière fiable.

5.9 Passifs financiers

Les passifs financiers sont constitués d'emprunts bancaires, d'avances conditionnées ainsi que des dettes fournisseurs et certains passifs courants.

Ces passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue, diminuée le cas échéant des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

Lors de la comptabilisation initiale des avances conditionnées, la différence entre leur juste valeur (valeur des flux de trésorerie futurs actualisés à un taux de marché) et le montant de la trésorerie reçue est comptabilisée comme une subvention publique en produits constatés d'avance. Par la suite, le passif est comptabilisé au coût amorti et les produits constatés d'avance sont repris en compte de résultat au fur et à mesure de la comptabilisation des dépenses financées par ces avances.

Le taux d'intérêt effectif intègre la prime éventuellement prévue au contrat qui sera susceptible d'être versée en cas de remboursement et prend en compte le chiffre d'affaires futur estimé lorsque les contrats d'avances remboursables prévoient une indexation sur le chiffre d'affaires généré par les projets.

En cas de modification de l'échéancier des flux de remboursement prévus des avances remboursables, notamment en cas de changement d'estimation du chiffre d'affaires prévisionnel, la Société effectue un nouveau calcul de la valeur comptable nette du passif résultant de l'actualisation des nouveaux flux futurs de trésorerie attendus. S'il est significatif, l'ajustement en résultat est comptabilisé au compte de résultat de l'exercice au cours duquel la modification est constatée, en résultat financier.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré dans les autres produits de l'activité.

5.10 Avantages du personnel

La norme IAS 19 distingue deux régimes en matière d'avantages postérieurs à l'emploi.

Les régimes à cotisations définies (régimes de retraites légale et complémentaire) sont constatés en charges de l'exercice au cours duquel les services sont rendus par les salariés. L'obligation de l'entreprise est limitée au versement de cotisations, aucun passif n'est donc comptabilisé au bilan.

Les régimes à prestations définies sont des régimes pour lesquels les risques actuariels incombent à la société. Ils sont liés aux engagements de fin de carrière définis par le code du travail. L'engagement de retraite est calculé selon la méthode des unités de crédit projetées, qui tient compte des modalités de calcul des droits prévus par la convention collective que les salariés auront acquis au moment de leur départ à la retraite, ainsi que leur salaire de fin de carrière et de paramètres actuariels (taux d'actualisation, taux de revalorisation de salaires, taux de rotation, taux de mortalité,...).

La Société n'externalise pas le financement de ses engagements de retraite.

L'engagement est constaté au bilan en passif non courant, pour le montant de l'engagement total.

Conformément à la norme IAS 19, le coût des services rendus est présenté en résultat opérationnel. Le coût financier est comptabilisé en résultat financier. Les réévaluations du passif (écarts actuariels) sont comptabilisées directement en autres éléments du résultat global (OCI).

L'impact des changements de régime est constaté immédiatement en résultat. Aucun changement n'est intervenu sur les exercices présentés.

5.11 Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés clés de la société. Ces options correspondent à des instruments réglés en actions.

Elles sont évaluées à leur juste valeur à la date d'octroi.

La Société utilise le modèle mathématique Black & Scholes pour évaluer la juste valeur de ces instruments. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données de marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Cette évaluation n'est pas révisée par la suite.

Cette valeur est enregistrée en charges de personnel de manière graduelle en fonction de l'acquisition par tranche, sachant que cette acquisition s'effectue linéairement au sein de chaque tranche, entre la date d'octroi et la date d'acquisition des droits (période d'acquisition des droits), avec une contrepartie directe en capitaux propres.

Le montant comptabilisé en charges est ajusté le cas échéant pour refléter le nombre des droits pour lesquels il est estimé que les conditions de service et de performance hors marché seront remplies.

5.12 Produits des activités ordinaires

Ventes de produits

Le chiffre d'affaires de la société est composé de la vente sous licence de médicaments dont le développement a été réalisé par une société tierce (Levidcen® et Liko zam®), et les ventes d'ADV7103 produit développé par la société et vendu sous un statut d'ATU nominative en 2019. Les clients obtiennent le contrôle des produits au moment où les biens sont livrés chez les clients. Les factures sont émises et le chiffre d'affaires est comptabilisé à ce moment.

Le chiffre d'affaires est comptabilisé net des taxes pharmaceutiques et, le cas échéant, des reversements et remises aux organismes de recouvrement de la Sécurité Sociale.

Revenus de partenariats

Les revenus des partenariats sont comptabilisés en fonction des termes contractuels et ne concernent que le contrat Primex.

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

Au total 7M€ ont été comptabilisés et encaissés depuis la signature du contrat, le dernier paiement de 3M€, relatif à des produits constatés en 2018, étant intervenu au cours du premier semestre 2019 conformément à l'accord.

5.13 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité comportent des coûts relatifs aux subventions, aux crédits d'impôt recherche et crédits d'impôt compétitivité emploi, ainsi que les produits comptabilisés au titre du contrat avec PRIMEX.

Subventions

Les subventions sont comptabilisées en produits, au prorata des frais engagés conformément à IAS 20 s'il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et que la Société se conformera aux conditions qui leur sont attachées. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans

les comptes si le contrat d'attribution est signé, des dépenses ont été engagées, mais que les subventions n'ont pas encore été reçues.

Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Les entreprises industrielles et commerciales imposées selon le régime réel qui effectuent des dépenses de recherche peuvent bénéficier d'un crédit d'impôt.

Le crédit d'impôt est calculé par année civile et s'impute sur l'impôt dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle les dépenses de recherche ont été encourues. Le crédit d'impôt non imputé est reportable, en régime de droit commun, sur les trois années suivantes celle au titre de laquelle il a été constaté. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée à l'entreprise. Compte tenu du statut de PME au sens communautaire de la Société, le remboursement du CIR intervient dans l'année qui suit sa comptabilisation.

5.14 Résultat financier

Le résultat financier incorpore le coût de l'endettement composé essentiellement charges d'intérêt des emprunts bancaires, des avances conditionnelles et des obligations convertibles.

Les autres produits et charges financiers incluent les charges de désactualisation des provisions à long terme et notamment des provisions pour retraite ainsi que les gains et pertes de change.

5.15 Impôt sur les résultats

La ligne « impôt sur les résultats » du compte de résultat comprend les impôts exigibles et les impôts différés. Le cas échéant, les effets impôt sur les éléments comptabilisés en autres éléments du résultat global ou directement constatés en capitaux propres sont constatés en autres éléments du résultat global et en capitaux propres respectivement.

Impôts exigibles

L'impôt exigible correspond à l'impôt dû aux autorités fiscales.

Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, en fonction des derniers taux d'impôt adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture de chaque exercice, applicables à la période de reversement attendue. Ils ne sont pas actualisés.

Les impôts différés sont comptabilisés sur l'ensemble des différences temporelles entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs (sauf exceptions).

Les actifs d'impôts différés relatifs aux différences temporelles, déficits fiscaux reportables et crédits d'impôts non utilisés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que la Société disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés.

Sur les périodes présentées, les déficits fiscaux ne font l'objet d'aucune activation en l'absence de visibilité quant à leur imputation sur des résultats futurs.

5.16 Résultat par actions

Le résultat de base par action est obtenu en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice. Les actions propres ne sont pas prises en compte dans ce calcul.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de la période, ajustés de

l'impact maximal de la conversion des instruments dilutifs en actions ordinaires selon la méthode dite du rachat d'actions.

5.17 Tableau de flux de trésorerie

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement. Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation...), des gains sur cession, des autres produits et charges calculés.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. La Société a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux paiements de loyers de contrats de location financement est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.18 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 – « Secteurs opérationnels », un secteur opérationnel est une composante distincte :

qui se livre à des activités à partir desquelles elle est susceptible d'acquérir des produits des activités ordinaires et d'encourir des charges ;

dont les résultats opérationnels sont régulièrement examinés par le Principal Décideur Opérationnel en vue de prendre des décisions en matière de ressources à affecter au secteur et à évaluer sa performance, et

pour laquelle des informations financières isolées sont disponibles.

Le Principal Décideur Opérationnel de la Société a été identifié comme étant le Directeur Général qui prend les décisions stratégiques.

Sur ces bases, la Société a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutique.

5.19 Evaluation de la juste valeur

Certaines méthodes comptables de la Société de même que certaines informations à fournir impliquent d'évaluer la juste valeur d'actifs et de passifs financiers et non financiers.

Dans la mesure du possible, lors de l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif, la Société s'appuie sur des données de marché observables. Les évaluations de juste valeur sont classées en trois niveaux en termes de hiérarchie, en fonction des données utilisées dans la technique d'évaluation.

- Niveau 1 : juste valeur évaluée sur la base de cours (non ajustés) observés sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques.

- Niveau 2 : juste valeur évaluée à l'aide de données, autres que les prix cotés inclus dans le niveau 1, qui sont observables pour l'actif ou le passif, soit directement (sous forme de prix) ou indirectement (déterminées à partir de prix)
- Niveau 3 : juste valeur pour l'actif ou le passif évaluée à l'aide de données qui ne sont pas fondées sur des données de marché observables (données non observables)

Si les données utilisées dans l'évaluation de la juste valeur d'un actif ou d'un passif peuvent être classées à différents niveaux dans la hiérarchie de la juste valeur, la juste valeur obtenue est alors classée globalement au même niveau de hiérarchie que la donnée d'entrée du plus bas niveau qui est significative pour la juste valeur prise dans son ensemble.

6 INFORMATIONS SECTORIELLES

6.1 Informations par zones géographiques

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
Union Européenne	1 663	100%	963	100%
Reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	1 663	100%	963	100%

7 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU BILAN

7.1 Notes au bilan

7.1.1 Immobilisations incorporelles

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES BRUTES (K€)	Logiciels	Total brut
Situation au 31 décembre 2017	23	23
Augmentations de l'exercice	2	2
Situation au 31 décembre 2018	25	25
Augmentations de l'exercice	17	17
Diminutions de l'exercice	-20	-20
Situation au 31 décembre 2019	21	21

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (K€)	Logiciels	Total amortissement s
Situation au 31 décembre 2017	-21	-21
Dotations de l'exercice	-2	-2
Situation au 31 décembre 2018	-22	-22
Dotations de l'exercice	-22	-22
Diminution de l'exercice	27	27
Situation au 31 décembre 2019	-17	-17

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES NETTES (K€)	Logiciels	Total net
Au 31 décembre 2018	3	3
Au 31 décembre 2019	4	4

7.1.2 Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2017	-	446	142	-	588
Augmentations de l'exercice		65	47	27	140
Diminutions de l'exercice			-12		-12
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2017	-	-299	-75	-	-374
Dotations de l'exercice		-86	-26		-112
Diminution de l'exercice			12		12
Situation au 31 décembre 2018	-	-385	-90	-	-474
Dotations de l'exercice		-93	-40		-133
Diminution de l'exercice			29		29
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-119		-8		-126
Situation au 31 décembre 2019	-119	-478	-108	-	-704

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2018	-	127	88	27	242
Au 31 décembre 2019	1 142	226	179	570	2 118

L'augmentation des immobilisations en cours concerne l'investissement dans une machine de packaging secondaire pour ADV7103, en préparation de la commercialisation du produit. L'augmentation du droit d'utilisation est liée à la signature de deux nouveaux baux pour les bureaux à Nîmes et Paris.

7.1.3 Actifs financiers non courants & courants

ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	119	9
Valeurs brutes	119	9
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	119	9

Les prêts, cautionnements et autres créances – non courants regroupent essentiellement des dépôts de garantie versés par la Société aux propriétaires des locaux de Montbonnot, Nîmes et Paris.

ACTIFS FINANCIERS COURANTS (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Autres créances	195	170
Valeurs brutes	195	170
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	195	170

Les autres créances courantes sont composées du solde des liquidités mises à disposition de l'animateur :
dans le cadre du contrat de liquidité afin de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres de la Société pour 95 k€ en 2019 (70 k€ en 2018),
ainsi que dans le cadre d'un contrat d'intermédiation concernant un programme de rachat d'actions non activé à date pour 100 k€

7.1.4 Stocks et en-cours

STOCKS (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Stocks de produits finis	132	99
Stocks de marchandises	377	261
Valeurs brutes	508	360
Dépréciations	-12	-52
Valeurs nettes	496	308

Les produits finis correspondent aux produits finis pour l'ADV7103 dans le cadre des ventes avec une autorisation temporaire d'utilisation dans plusieurs pays Européen.
Les marchandises correspondent aux produits « Liko zam » et « Levidcen », produits commercialisés et vendus en France. La dépréciation correspond principalement aux produits avec une péremption courte.

7.1.5 Clients

CLIENTS (K€)	Valeur brute	Echu	Non Echu	Dépréciation	Valeur Nette
Situation au 31 décembre 2019	581	350	231	-27	554
Situation au 31 décembre 2018	3 344	126	3 218	-8	3 336

Au 31 décembre 2018, le poste client intégrait 3.000 K€ à recevoir de la société Primex, encaissés au cours du 1^{er} semestre 2019

7.1.6 Crédits d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Crédit d'impôt recherche	860	821
Crédit d'impôt compétitivité emploi		21
Sous-Total	860	843
Créances fiscales (TVA,...)	390	222
Charges constatées d'avance	2 502	1 468
Débiteurs divers	13	5
Valeurs brutes	3 765	2 538
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	3 765	2 538

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2019 correspond à celui évalué au titre des dépenses de l'exercice 2019, le montant au 31 décembre 2018 à celui demandé au titre de l'exercice 2018.

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payée à un CRO (Contract Research Organization) pour la gestion de l'étude clinique pivot de phase III pour ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

7.1.7 Trésorerie, équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Comptes bancaires courants	16 629	26 232
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 629	26 232

7.1.8 Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (K€)	Pensions et retraites	Total
Situation au 31 décembre 2017	106	106
Dotation de l'exercice	26	26
Pertes / (Gains) actuariels	16	16
Situation au 31 décembre 2018	148	148
Dotation de l'exercice	36	36
Pertes / (Gains) actuariels	27	27
Situation au 31 décembre 2019	212	212
A moins d'un an au 31 décembre 2019	-	-
A plus d'un an au 31 décembre 2019	212	212

7.1.9 Retraite – Avantages dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées en compte de résultat s'élèvent à 36 k€ en 2019 et 26 k€ en 2018.

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

	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0,60%	1,55%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

C : cadres ; NC : non cadres

Le tableau des mouvements de l'engagement de retraite entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 est donné ci-après :

		impact sur le résultat			impact autres éléments résultat global	
	1er janv	coût service rendus	coût financier	ss-total	écarts actuariels	31 déc
2018 - Engagement global	106	25	2	26	16	148
2019 - Engagement global	148	36	1	36	27	211

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Une variation d'un point du taux d'actualisation n'a pas d'impact significatif sur le montant du passif au 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018.

7.1.10 Passifs financiers

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

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

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2018	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	31 décembre 2019
Emprunts bancaires	172			-129	43
Avances conditionnées	-	276		-	276
Dettes financières IFRS 16	-	1 164		-159	1 005
Dettes financières non courantes	172	1 440	-	-288	1 324
Emprunts bancaires	170		-170	129	129
Avances conditionnées	76		-15	-61	0
Dettes financières IFRS 16	-	117	-117	159	159
Dettes financières courantes	246	117	-302	227	288
Total	418	1 557	-302	-61	1 612

Echéancement (K€)		31 décembre 2019
Inférieur à un an		288
Compris entre un et cinq ans		987
Supérieur à cinq ans		337
Total		1 612

Emprunts bancaires

La Société avait contracté au cours du premier semestre 2017 un emprunt de nominal de 500k€ auprès de la banque BNP Paribas, portant intérêt à taux fixe de 2.45% et d'une durée de 48 mois. Cet emprunt est garanti par un nantissement sur le fonds commercial de la Société. La ligne emprunt bancaire comprend également un emprunt destiné au financement de matériel et équipement avec un taux d'intérêt de 2.45%.

Avances Remboursables

OSEO innovation avait accordé une aide remboursable, ne portant pas d'intérêt, d'un montant de 220 K€ maximum pour le projet FORMS4KIDS, aide relative au financement du développement de formulations et de dispositifs médicaux adaptés à la problématique pédiatrique.

Le montant de la dette résiduelle liée à cette avance remboursable s'élève à 76 K€ au 31 décembre 2018 et correspond à la différence entre les sommes encaissées par la Société soit 101 K€ et le remboursement partiel de cette avance conditionnée soit 25 k€.

La société avait constaté l'échec du projet en août 2015 et en 2019 BPI France (ex-OSEO) a prononcé officiellement le constat d'échec commercial du programme. La société a fait un remboursement supplémentaire de 15K€, et le résiduel de 61K€ a été transformé en subvention, restant ainsi définitivement acquis à la Société.

En 2019, la Société a contracté une assurance prospection auprès de Bpifrance assurance prospection, pour couvrir les dépenses de prospection en Allemagne et au Royaume-Uni. Il est composé d'un montant de 552K€, dont 276K€ ont été encaissés par la société au deuxième semestre 2019.

Un montant fixe de 83K€ est remboursable entre septembre 2024 et juin 2025. Des remboursements additionnels, dépendant du chiffre d'affaire, peuvent intervenir à partir de septembre 2024 pour atteindre au maximum le montant de l'assurance.

7.1.11 Fournisseurs, produits constatés d'avance et autres passifs

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Dettes sociales	668	839
Dettes fiscales	48	65
Avances et acomptes reçus	-	-
Autres créiteurs	712	403
Sous-Total	1 427	1 307
Dettes fournisseurs	3 907	1 569
Produits constatés d'avance		
TOTAL	5 335	2 876

Echéancement (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Inférieur à un an	5 335	2 876
Supérieur à un an		
TOTAL	5 335	2 876

L'augmentation des dettes fournisseurs concerne les factures reçues du CRO pour l'étude clinique aux Etats-Unis.

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

7.1.12 Instruments financiers

En K€	Catégories	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	119	119	9	9
Clients et autres débiteurs	A	553	553	3 336	3 336
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	16 629	16 629	26 232	26 232
Total		17 302	17 302	29 578	29 578
Passif					
Passifs financiers (part à plus et à moins d'un an)	C	1 612	1 612	420	420
Fournisseurs et autres débiteurs	C	3 907	3 907	1 569	1 569
Total		5 520	5 520	1 989	1 989

A - Actif évalué au coût amorti

B - Actifs en juste valeur par le résultat

C - Passifs évalués au coût amorti

Pour les actifs et passifs financiers courants, leur valeur nette comptable est considérée comme étant une approximation raisonnable de leur juste valeur compte tenu de leur échéance à court terme.

8 NOTES RELATIVES AUX POSTES DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE ET DU RESULTAT GLOBAL

8.1. Notes sur l'état des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net	8-2	-14 198	-5 015
Amortissements et provisions		305	131
Païement fondé sur des actions	8-2-3	516	500
Autres produits et charges calculés		46	-111
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	28	10
Capacité d'autofinancement		-13 303	-4 484
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-188	-145
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	1 557	-4 213
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-11	2 459	-1 339
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-9 475	-10 181
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-934	-142
Actions auto détenues		-43	-330
Acquisition d'actifs financiers		-135	130
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-1 112	-342
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	1 009	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	276	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-10	-302	-172
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		983	571
Variation de la trésorerie		-9 603	-9 951
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	26 232	36 183
Trésorerie de clôture	7-1-7	16 629	26 232

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2018 se sont élevés à respectivement -9 346 K€ et - 10 181 K€. La variation positive en 2019 du poste créance client est lié au paiement par Primex du paiement d'étape de 3M€.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement se sont élevés respectivement à -1 112 K€ et - 342 K€.

Le flux de trésorerie lié au financement en 2019 s'explique une augmentation de capital de 1M€ suite à l'exercice des BSPCE/BSA (émission de 351.300 actions) et la réception de 276 K€ pour l'assurance prospection. En 2018 elle concerne la fin du processus d'introduction en bourse avec l'exercice partiel de la surallocation. Celui-ci a donné lieu à l'émission de 59.648 actions nouvelles supplémentaires au prix de l'offre, soit 14,03 € par action, pour un montant total de 743 717,56 euros (net des frais liés à l'émission).

8.2. Notes sur le compte de résultat

8.2.1 Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
Ventes de marchandises Union Européenne	1 663	100%	963	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	1 663	100%	963	100%

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

8.2.2 Revenus des partenariats

Revenues des partenariats (K€)	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
Primex	-		5 000	100%
Revenues des partenariats	-	0%	5 000	100%

Les revenus des partenariats ont été générés par le contrat PRIMEX en 2018.

8.2.3 Autres produits de l'activité

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

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
Crédit Impôt Recherche	851	92%	821	85%
Crédit Impôt Compétitivité Emploi	-	0%	21	2%
Subventions	61	7%	111	12%
Autres produits	9	1%	8	1%
Autres produits de l'activité	921	100%	961	100%

8.2.4 Détails des charges par nature

31 décembre 2019 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 648	1 011	1 173	3 833
Dotations nettes aux amortissements	70	-2	169	237
Autre couts externes	6 844	3 001	2 226	12 071
Total	8 562	4 010	3 569	16 141

31 décembre 2018 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 799	995	750	3 544
Dotations nettes aux amortissements	86	-	28	114
Autre couts externes	5 333	1 225	1 526	8 084
Achats consommés	7 218	2 220	2 304	11 742

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 516 K€ et 500 K€ euros au titre de 2019 et de 2018 respectivement.

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

Paielements fondés sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés clés, ainsi qu'aux membres du Conseil d'administration sous forme Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

Il a été procédé à l'attribution de 305.000 BSPCE au cours de l'exercice 2019.

Détail des titres donnant accès au capital au 31/12/2019

Types de titres	BSPCE 2013/I	BSA 2013	BSPCE 2013/I - part 2	BSPCE 2017/pool1	BSPCE 2017/pool2	BSPCE 2018	BSPCE 2019-06**	BSPCE 2019-12**
Date du CA ayant attribué les bons	03/01/2014	17/04/2015	17/04/2015	11/07/2017	11/07/2017	07/12/2018	13/06/2019	23/12/2019
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	3,22 €	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €
Vesting	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	- exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/2 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution	Conditionné à une IPO et à des fourchettes de prix / action lors de l'IPO - exercice d'1/4 à compter de la première date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la seconde date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la troisième date d'anniversaire de l'attribution - exercice d'1/4 à compter de la quatrième date d'anniversaire de l'attribution	- 3 750 BSPCE exerçable par année de présence à compter de l'attribution des bons, étant précisé que 100% des BSPCE seront exerçables par anticipation en cas de transaction majoritaire sur la société.	- un délai de présence de 3 ans est envisagé avec acquisition des droits d'exercice annuel par tiers et une accélération à 100% en cas de transaction majoritaire sur le capital de la société payée 100% en cash ou à hauteur des 2/3 dans les autres cas
Durée de validité	03/01/2021	17/04/2022	17/04/2022	11/07/2024	11/07/2024	07/12/2028	13/06/2029	23/12/2029
Nombres de bons attribués au 31 décembre 2019	31 000	8 000	12 000	72 000	35 000	80 000	15 000	90 000
Nombres de bons en vigueur au 31 décembre 2019	29 800	5 000	10 650	72 000	20 000	80 000	15 000	90 000
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2017	155 000	20 000	26 625	0	100 000	0	0	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2018	155 000	25 000	53 250	90 000	100 000	0	0	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites au 31 décembre 2019	149 000	25 000	53 250	180 000	100 000	20 000	0	0

** Les hypothèses par bons tiennent compte de la division du nominal des actions par 5 en fin 2017, 1 bon attribué avant 2018 donne droit à 5 actions

*** Exercice de la totalité des bons en vigueur avant leur caducité

La juste valeur des bons attribués a été évaluée par un expert indépendant selon la méthode Black-Scholes sur la base des hypothèses suivantes :

Principales données et hypothèses	BSPCE 2013/I	BSA 2013	BSPCE 2013/I - part 2	BSPCE 2017/pool1	BSPCE 2017/pool2	BSPCE 2018	BSPCE 2019-06**	BSPCE 2019-12**
Maturité	7 ans	7 ans	7 ans	7 ans	7 ans	10 ans	10 ans	10 ans
Iboxx EUR Non financial AAA	1,12%	1,12%	1,12%	1,23%	1,23%	1,11%	0,57%	0,77%
Volatilité	35,43%	35,43%	35,43%	62,4%	60,8%	52,8%	63,3%	63,3%
Prix du sous-jacent**	6,65 €	6,65 €	6,65 €	7,54 €	7,54 €	10,90 €	11,50 €	8,87 €
Prix d'exercice**	3,22 €	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52 €	9,32 €
Juste valeur de l'option**	3,29 €	3,29 €	3,29 €	3,18 €	2,51 €	5,33 €	6,88 €	4,88 €

** Les hypothèses par bons tiennent compte de la division du nominal des actions par 5 en fin 2017, 1 bon attribué avant 2018 donne droit à 5 actions

8.2.5 Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Gain de change	77	290
Revenus des VMP	53	18
Perte de change	-51	-19
Autres produits / (charges) financiers	78	289
Intérêts des emprunts et avances conditionnées	-28	-10
Intérêts des obligations convertibles		-2
Autres charges financières		
Charges financières	-28	-12
Résultat financier	50	277

8.2.6 Impôts sur les résultats

CHARGES D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Impôts exigibles		
Impôts différés		
Charge d'impôt	-	-

Le rapprochement entre l'impôt sur les résultats figurant au compte de résultat et l'impôt théorique qui serait supporté sur la base du taux en vigueur en France s'analyse comme suit :

PREUVE D'IMPÔT (K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net	-14 198	-5 015
Impôts sur les bénéfices	-	-
Résultat avant impôt	-14 198	-5 015
Taux d'impôt théorique	28,00%	0
Produit d'impôt théorique	3 975	1 404
Déficit de l'exercice non activé	-4 078	-1 548
Crédits d'impôts	238	236
Effet d'impôt sur les frais d'IPO imputés sur la prime d'émission	-	26
Effet d'impôt sur le retraitement IFRS 2	-144	-140
Autres	9	22
Charge nette d'impôt	0	0

Le montant en base des déficits reportables s'élève à 45,9 M€ au 31 décembre 2019 (31,1 M€ au 31 décembre 2018). La société n'a pas constaté d'actif d'impôts différés au titre des déficits reportables et des différences temporelles.

8.2.7 Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-14 198	-5 015
Nombres d'actions ordinaires	8 391 484	8 037 632
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 149 709	8 036 977
Résultat en euros par action	-1,74	-0,62
Résultat dilué en euros par action	-1,74	-0,62

8.2.8 Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Aucun contrat avec une partie liée était en cours d'exécution en 2019, et aucun contrat n'a été conclu au cours de l'année.

8.2.9 Rémunération des dirigeants

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

REMUNERATION DU PRESIDENT, DIRIGEANTS (€)	Total au 31 décembre 2019	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 31 décembre 2018	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)
Rémunération du président, directeur général et des directeurs généraux délégués	1 276 147	861 851	414 296	1 069 659	698 926	370 733

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.

(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

8.2.10 Honoraires des commissaires aux comptes et membres de leurs réseaux

	31 décembre 2019						31 décembre 2018	
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) Hors Taxe	KPMG		IMPLID		TOTAL		KPMG	
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	42	66%	42	88%	84	75%	102	92%
Services autre que la certification des comptes	22	34%	6	13%	28	25%	9	8%
Honoraires commissaires aux comptes	64	100%	48	100%	112	100%	111	100%

8.2.11 Effectifs moyens

EFFECTIFS MOYENS	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Cadres	29	23
Employés	3	3
Effectifs moyens	32	26

9 ENGAGEMENTS FINANCIERS

ENGAGEMENTS FINANCIERS (En K€)	31 décembre 2019	31 décembre 2018
<u>Engagements donnés</u>		
Nantissements de fonds de commerce	691	691
Bail commercial		60
Engagements donnés	691	751
Engagements reçus	-	-
Engagements nets	691	751

10 RISQUES

10.1 Risque de liquidité

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme. Cependant, la Société n'est pas exposée à court terme à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts du fait de l'existence de covenants. L'échéancier des passifs financiers est ventilé ci-dessous :

Au 31 décembre 2019	Échéance			TOTAL
	inférieure à 1 an	Entre 1 et 5 ans	Plus de 5 ans	
Emprunts bancaires	129	43	-	172
Avance conditionnées	-	83	193	276
Dettes fiscales et sociales	715	-	-	715
Avances et acomptes reçus	-			-
Dettes Fournisseurs	3 907			3 907
Autres créiteurs	712			712
TOTAL	5 464	126	193	5 783

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

La Société a procédé à la date d'émission du présent document, à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois, avec un horizon de liquidité au premier trimestre 2021, en tenant compte de 7,5M€ issus du tirage de la première tranche de l'emprunt de la BEI dont les conditions sont remplies.

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

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

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

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

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

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

10.2 Risque de crédit

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

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

10.3 Risque de change

La Société a suivi le cours du dollar américain en 2019, mais n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture à moyen terme afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change au regard du caractère peu significatif des transactions effectuées en devises limitées pour l'heure aux coûts de l'étude clinique Arena 2 (ATRd aux US).

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

18.2 Comptes individuels établis selon les normes IFRS pour les exercices clos le 30 juin 2018 et 2019, et des comptes consolidés selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2020

18.2.1 Compte de résultat et Etat du résultat global

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Chiffre d'affaires	6-2-1	1 096	757	438
Revenu des partenariats		-		
Autres produits de l'activité	6-2-2	523	369	475
Produits des activités courantes		1 619	1 125	913
Coût des marchandises vendues		-426	-334	-214
Frais de recherche et développement	6-2-3	-4 567	-3 948	-2 909
Frais de commercialisation et de marketing	6-2-3	-2 009	-1 960	-949
Frais de structure et généraux	6-2-3	-2 332	-1 659	-814
Résultat opérationnel		-7 715	-6 776	-3 974
Coût de l'endettement financier	6-2-4	-28	-5	-24
Autres charges financières				
Autres produits financiers	6-2-4	47	-25	234
Résultat avant impôt		-7 696	-6 806	-3 764
Impôts sur les bénéfices		-	-	-
Résultat Net		-7 696	-6 806	-3 764
Résultat par action (€/action)	6-2-5	-0,92	-0,85	-0,47
Résultat dilué par action (€/action)	6-2-5	-0,92	-0,85	-0,47

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat Net		-7 696	-6 806	-3 764
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		30	-17	-10
Effet d'impôt				
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		30	-17	-10
Résultat global		-7 666	-6 823	-3 774

18.2.2 Etat de la situation financière : actif

ACTIF (K€)	Notes	30 juin 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Immobilisations incorporelles		36	4	3
Immobilisations corporelles	6-1-1	2 431	2 118	242
Autres actifs financiers		120	119	9
Actifs non courants		2 587	2 241	254
Stocks et en-cours		543	496	308
Clients	6-1-2	592	553	3 336
Crédits d'impôt	6-1-3	504	860	843
Autres actifs courants	6-1-3	2 650	2 904	1 695
Actifs financiers		192	195	170
Trésorerie et équivalents trésorerie	6-1-4	17 825	16 629	26 232
Actifs courants		22 307	21 638	32 585
Total actif		24 893	23 879	32 839

18.2.3 Etat de la situation financière : capitaux propres et passif

PASSIF (K€)	Notes	30 juin 2020	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Capital social	6-1-5	1 684	1 683	1 612
Primes liées au capital		29 193	53 235	52 296
Réserves		-13 755	-23 999	-19 500
Résultat net		-7 696	-14 198	-5 015
Total Capitaux Propres		9 425	16 720	29 394
Emprunts et dettes financières	6-1-6	8 791	1 324	172
Provisions	6-1-7	161	212	148
Autres passifs		-	-	
Passifs non courants		8 952	1 536	321
Emprunts et dettes financières	6-1-6	288	288	248
Fournisseurs	6-1-7	4 394	3 907	1 569
Autres passifs courants	6-1-7	1 834	1 427	1 306
Passifs courants		6 516	5 623	3 123
Total passif		24 893	23 879	32 839

18.2.4 Etat des flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019	30 juin 2018
Résultat net	8-2	-7 696	-6 806	-3 764
Amortissements et provisions		167	313	108
Paieement fondé sur des actions	8-2-3	314	299	317
Autres produits et charges calculés		40	-139	-111
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	28	5	2
Capacité d'autofinancement		-7 147	-6 328	-3 448
Incidence de la variation des stocks	7-1-4	-64	-165	-193
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-1-5 / 6	588	1 741	407
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-1-12	894	688	-395
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-5 729	-4 064	-3 629
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-1-1/2	-433	-109	-108
Actions auto détenues		-40	-64	-138
Acquisition d'actifs financiers		-1	-110	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-473	-282	-246
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-1-8	16	71	744
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	7 500	-	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-1-11	-118	-123	-85
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		7 398	-52	659
Variation de la trésorerie		1 197	-4 397	-3 216
Trésorerie d'ouverture	7-1-7	16 628	26 232	36 183
Trésorerie de clôture	7-1-7	17 825	21 835	32 967

18.2.5 Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1er janvier 2018	8 002 696	1 601	51 894	-19 984	33 512
Résultat de la période				-3 764	-3 764
Autres éléments du résultat global, après impôts				-10	-10
Résultat global		-	-	-3 774	-3 774
Augmentation de capital	59 648	12	732		744
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle			-256		-256
Paielements fondés sur des actions				317	317
Situation au 30 juin 2018	8 062 344	1 614	52 370	-23 441	30 542
Situation au 1er janvier 2019	8 062 344	1 612	52 626	-24 845	29 394
Résultat de la période				-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts				-17	-17
Résultat global		-	-	-6 822	-6 822
Augmentation de capital	25 310	5	66		71
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				64	64
Paielements fondés sur des actions				299	299
Situation au 30 juin 2019	8 087 654	1 618	52 692	-31 305	23 005
Situation au 1er janvier 2020	8 413 644	1 683	53 235	-38 197	16 721
Résultat de la période				-7 696	-7 696
Autres éléments du résultat global, après impôts				30	30
Résultat global		-	-	-7 666	-7 666
Augmentation de capital	5 000	1	15		16
Autres			-24 057	24 057	-
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				40	40
Paielements fondés sur des actions				314	314
Situation au 30 juin 2020	8 418 644	1 684	29 193	-21 452	9 425

18.2.6 Notes Annexes

Advicenne est domiciliée en France. Le siège social de la Société est sis 22 rue de la Paix – 75002 Paris.

Les informations communiquées en annexe font partie intégrante des états financiers consolidés semestriels résumés de la Société au 30 juin 2020 arrêtés par le Conseil d'Administration le 24 septembre 2020.

1. Description de l'activité de la Société

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

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

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 et dont 7 millions d'euros ont d'ores et déjà été versés à la Société.

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

ADV7103 fait l'objet d'une procédure centralisée européenne de demande de mise sur le marché pour la première indication l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd), un retour de l'agence du médicament européen est attendu début 2021. Dans l'intervalle, ce produit peut être administré sous certaines formes pour le traitement de l'ATRd dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation.

2. Faits marquants

2.1. Principaux Evènements de 2020

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

La société a créé au mois de mai une filiale aux États-Unis destinée à piloter son activité, clinique pour l'heure localement en intégrant la culture américaine. Celle-ci n'a qu'un impact limité sur les comptes du premier semestre, mais a vocation à recruter des spécialistes américains pour déployer nos activités sur ce marché porteur.

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

La gouvernance a été remaniée et après la séparation en fin d'année 2019 des fonctions de directeur générale et de présidence du Conseil d'Administration, Monsieur André Ulmann a été nommé au poste de Directeur Général le 12 mars 2020, en remplacement de Monsieur Luc-André Granier. La société a initié le renforcement de ses équipes aux États-Unis et en Europe avec la création d'une direction médicale Europe

2.2. Evénements postérieurs à la clôture

La société Primex a exercé son option de poursuivre le contrat de commercialisation de Ozaline et s'est de ce fait engagée de façon définitive et irrévocable sur les minimum garantis pour Advicenne sur les 5 prochaines années, soit un minimum de 33 M€ en prenant en compte les montants déjà perçus dans le cadre de ce contrat.

2.3. Situation au regard de la crise sanitaire COVID-19

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

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

La société continue de suivre attentivement le développement de l'épidémie de Covid-19 et, en particulier, ses autres conséquences éventuelles pour l'activité à venir. Compte tenu de la grande incertitude sur les évolutions de l'épidémie de Covid-19, des mesures de confinement prises dans le monde et d'un éventuel ralentissement économique qui pourrait en découler, notamment aux Etats-Unis, l'impact de cette crise sur les activités de la Société et donc sur ses résultats futurs est difficile à évaluer.

2.4. Continuité d'exploitation

Par ailleurs la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 mois suivant la date de clôture, avec un horizon de liquidité au quatrième trimestre 2021, en tenant compte des outils de financements sur lesquels elle dispose de visibilité.

Cette appréciation repose sur le montant de trésorerie disponible à la date du présent rapport, et les engagements et prévisions d'engagements pris par la Société à la date du présent rapport, à savoir notamment :

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

3. Etats Financiers

3.1. Tableau du bilan

ACTIF (K€)	Notes	30 juin 2020	31 décembre 2019
Immobilisations incorporelles		36	4
Immobilisations corporelles	6-1-1	2 431	2 118
Autres actifs financiers		120	119
Actifs non courants		2 587	2 241
Stocks et en-cours		543	496
Clients	6-1-2	592	553
Crédits d'impôt	6-1-3	504	860
Autres actifs courants	6-1-3	2 650	2 904
Actifs financiers		192	195
Trésorerie et équivalents trésorerie	6-1-4	17 825	16 629
Actifs courants		22 307	21 638
Total actif		24 893	23 879

PASSIF (K€)	Notes	30 juin 2020	31 décembre 2019
Capital social	6-1-5	1 684	1 683
Primes liées au capital		29 193	53 235
Réserves		-13 755	-23 999
Résultat net		-7 696	-14 198
Total Capitaux Propres		9 425	16 720
Emprunts et dettes financières	6-1-6	8 791	1 324
Provisions	6-1-7	161	212
Autres passifs		-	-
Passifs non courants		8 952	1 536
Emprunts et dettes financières	6-1-6	288	288
Fournisseurs	6-1-7	4 394	3 907
Autres passifs courants	6-1-7	1 834	1 427
Passifs courants		6 516	5 623
Total passif		24 893	23 879

3.2. Tableau du compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019
Chiffre d'affaires	6-2-1	1 096	757
Revenu des partenariats		-	
Autres produits de l'activité	6-2-2	523	369
Produits des activités courantes		1 619	1 125
Coût des marchandises vendues		-426	-334
Frais de recherche et développement	6-2-3	-4 567	-3 948
Frais de commercialisation et de marketing	6-2-3	-2 009	-1 960
Frais de structure et généraux	6-2-3	-2 332	-1 659
Résultat opérationnel		-7 715	-6 776
Coût de l'endettement financier	6-2-4	-28	-5
Autres charges financières			
Autres produits financiers	6-2-4	47	-25
Résultat avant impôt		-7 696	-6 806
Impôts sur les bénéfices		-	-
Résultat Net		-7 696	-6 806
Résultat par action (€/action)	6-2-5	-0,92	-0,85
Résultat dilué par action (€/action)	6-2-5	-0,92	-0,85

ETAT DU RESULTAT GLOBAL (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019
Résultat Net		-7 696	-6 806
Réévaluation du passif au titre des régimes de retraite		30	-17
Effet d'impôt			
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		30	-17
Résultat global		-7 666	-6 823

3.3. Tableau de variation des capitaux propres

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (K€)	Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Capitaux propres
Situation au 1er janvier 2019	8 062 344	1 612	52 626	-24 845	29 394
Résultat de la période				-6 806	-6 806
Autres éléments du résultat global, après impôts				-17	-17
Résultat global		-	-	-6 822	-6 822
Augmentation de capital	25 310	5	66		71
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				64	64
Paiements fondés sur des actions				299	299
Situation au 30 juin 2019	8 087 654	1 618	52 692	-31 305	23 005
Situation au 1er janvier 2020	8 413 644	1 683	53 235	-38 197	16 721
Résultat de la période				-7 696	-7 696
Autres éléments du résultat global, après impôts				30	30
Résultat global		-	-	-7 666	-7 666
Augmentation de capital	5 000	1	15		16
Autres			-24 057	24 057	-
Acquisition ou cession de titres d'autocontrôle				40	40
Paiements fondés sur des actions				314	314
Situation au 30 juin 2020	8 418 644	1 684	29 193	-21 452	9 425

L'augmentation de capital de 71K€ en 2019 résulte de l'exercice de BSA et BSPCE

L'augmentation de capital de 16K€ en 2020 résulte de l'exercice de BSPCE

Par décision de l'assemblée générale en date du 26 mai 2020, les réserves déficitaires ont été imputées sur les primes liées au capital

3.4. Tableau de flux de trésorerie

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE (K€)	Notes	30 juin 2020	30 juin 2019
Résultat net	8-2	-7 696	-6 806
Amortissements et provisions		167	313
Païement fondé sur des actions	8-2-3	314	299
Autres produits et charges calculés		40	-139
Cout de l'endettement financier net	8-2-4	28	5
Capacité d'autofinancement		-7 147	-6 328
Incidence de la variation des stocks	7-14	-64	-165
Incidence de la variation des créances clients et autres débiteurs	7-15 / 6	588	1 741
Incidence de la variation des dettes fournisseurs et autres créditeurs	7-112	894	688
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		-5 729	-4 064
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	7-112	-433	-109
Actions auto détenues		-40	-64
Acquisition d'actifs financiers		-1	-110
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		-473	-282
Augmentation de capital (net des frais d'augmentation de capital)	7-18	16	71
Emission d'emprunts & d'avances remboursables	7-111	7 500	-
Remboursements d'emprunts & d'avances remboursables	7-111	-118	-123
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		7 398	-52
Variation de la trésorerie		1 197	-4 397
Trésorerie d'ouverture	7-17	16 628	26 232
Trésorerie de clôture	7-17	17 825	21 835

4. Principes et méthodes comptables significatives

4.1. Principe comptable

Les états financiers consolidés semestriels résumés de la Société ont été préparés en conformité avec la norme IAS 34 « Information financière intermédiaire ». Il s'agit des premiers comptes consolidés suite à la création du filiale US. La filiale US a été créée pour suivre l'activité clinique sur place. S'agissant de comptes résumés ces états financiers n'incluent pas l'exhaustivité des informations requises pour une clôture annuelle, mais une sélection de notes explicatives. Ainsi, ils doivent être lus en relation avec les états financiers individuels annuels de la Société établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2019.

À l'exception des mentions ci-après, les principes et méthodes comptables utilisés pour la préparation des états financiers consolidés semestriels résumés sont identiques à ceux retenus pour les états financiers individuels de la Société établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2019, à l'exception de ceux portant les comptes consolidés appliqués pour la 1ère fois au 30 juin 2020.

Les normes, amendements et interprétations IFRS suivants, d'application obligatoire au 30 juin 2020, n'ont pas eu d'impact significatif dans les comptes :

Amendements IAS 39, IFRS 7 et IFRS 9 – Réforme des taux d'intérêt de référence
Amendements aux références du cadre conceptuel dans les normes IFRS
Amendements à IAS 1 et IAS 8 : modification de la définition du terme « significatif »

Par ailleurs, la société n'a pas choisi d'appliquer par anticipation les normes, amendements et interprétations qui seront d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2021 ou postérieurement, étant précisé que la société n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

Les normes et interprétations d'application facultative au 30 juin 2020 n'ont pas été appliquées par anticipation. La société n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

4.2. Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers requiert, de la part de la Direction, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses jugées raisonnables, susceptibles d'avoir un impact sur les montants d'actifs, passifs, capitaux propres, produits et charges figurant dans les comptes, ainsi que sur les informations figurant en annexe. Ces estimations partent d'une hypothèse de continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Les principales estimations portent sur l'évaluation à la juste valeur des paiements en actions

La direction revoit ses estimations et appréciations de manière constante sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables, qui constituent le fondement de ses appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé de manière prospective.

4.3. Caractère saisonnier de l'activité

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

4.4. Périmètre de consolidation

Principes comptables

Le Groupe applique les normes relatives au périmètre de consolidation IFRS 10, 11, 12 et IAS 28 amendée.

En pratique, les sociétés dont le Groupe détient directement ou indirectement la majorité des droits de vote en Assemblée Générale, au Conseil d'Administration ou au sein de l'organe de direction équivalent, lui conférant le pouvoir de diriger leurs politiques opérationnelles et financières, sont généralement réputées contrôlées et consolidées selon la méthode de l'intégration globale.

Pour la détermination du contrôle, le Groupe réalise une analyse approfondie de la gouvernance établie et une analyse des droits détenus par les autres actionnaires. Lorsque nécessaire, une analyse des instruments détenus par le Groupe ou par des tiers (droits de vote potentiels, instruments dilutifs, instruments convertibles...) qui, en cas d'exercice, pourraient modifier le type d'influence exercée par chacune des parties, est également effectuée.

L'intégration globale consiste à :

intégrer dans les comptes de l'entreprise consolidante les éléments des comptes des entreprises consolidées, après retraitements éventuels,
répartir les capitaux propres et le résultat entre les intérêts de l'entreprise consolidante et les intérêts ne donnant pas le contrôle,
éliminer les opérations entre l'entreprise intégrée globalement et les autres entreprises consolidées.

Opération réalisée sur l'exercice

Création de la société Advicenne INC en mai 2020

La création de la société conduit Advicenne à publier pour la première fois des comptes consolidés au 30 juin 2020

5. Informations sectorielles

La Société a identifié un seul secteur opérationnel correspondant à l'activité pharmaceutique, à savoir le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutique.

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

6.1. Notes sur le bilan

6.1.1. Immobilisations corporelles

IMMOBILISATIONS CORPORELLES BRUTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total brut
Situation au 31 décembre 2018	-	511	177	27	716
Augmentations de l'exercice		192	123	602	917
Diminutions de l'exercice			-33	-59	-92
Ouverture droit d'utilisation (IFRS 16)	102		20		122
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	1 159				1 159
Situation au 31 décembre 2019	1 261	704	287	570	2 822
Augmentations de l'exercice			21	380	401
Diminutions de l'exercice			-10		-10
Augmentations droit d'utilisation (IFRS 16)	115				115
Diminution droit d'utilisation (IFRS 16)	-50				-50
Situation au 30 juin 2020	1 326	704	299	950	3 279

AMORTISSEMENTS DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total amortissements
Situation au 31 décembre 2018	-	-385	-90	-	-474
Dotations de l'exercice		-93	-40		-133
Diminution de l'exercice			29		29
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-119		-8		-126
Situation au 31 décembre 2019	-119	-478	-108	-	-704
Dotations de l'exercice		-53	-27		-81
Diminution de l'exercice			7		7
Dotations droit d'utilisation (IFRS 16)	-77		-4		-81
Diminution droit d'utilisation (IFRS 16)	11				11
Situation au 30 juin 2020	-185	-531	-132	-	-848

IMMOBILISATIONS CORPORELLES NETTES (K€)	Terrains et constructions	Instal. Techn., mat. & Out.	Autres immobilisations corporelles	Immo. En cours & avances	Total net
Au 31 décembre 2018	-	127	88	27	242
Au 31 décembre 2019	1 142	226	179	570	2 118
Au 30 juin 2020	1 141	173	167	950	2 431

6.1.2. Clients

CLIENTS (K€)	Valeur brute	Echu	Non Echu	Dépréciation	Valeur Nette
Situation au 30 juin 2020	603	213	390	-10	592
Situation au 31 décembre 2019	581	350	231	-27	554

6.1.3. Créances d'impôt et autres actifs courants

CREANCES D'IMPOT ET AUTRES ACTIFS COURANTS (K€)	30 juin 2020	31 décembre 2019
Crédit d'impôt recherche	504	860
Sous-Total	504	860
Créances fiscales (TVA,...)	362	390
Charges constatées d'avance	2 259	2 502
Débiteurs divers	29	13
Sous-Total	2 650	2 905
Valeurs brutes	3 154	3 765
Dépréciations	-	-
Valeurs nettes	3 154	3 765

Le montant du CIR dans les comptes clos au 30 juin 2020 correspond pour 504 K€ à l'estimation du produit à recevoir lié aux dépenses du premier semestre 2020.

Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2019, correspondait intégralement au CIR demandé au titre de l'exercice 2019

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

6.1.4. Trésorerie et équivalents de trésorerie

TRESORERIE (K€)	30 juin 2020	31 décembre 2019
Comptes bancaires courants	17 825	16 629
Trésorerie et équivalents de trésorerie	17 825	16 629

6.1.5. Capital social

Au 30 juin 2020, suite à l'exercice de BSPCE en mai 2020, le capital social de la Société est composé de 8 418 644 actions ordinaires entièrement libérées et d'une valeur nominale unitaire de 0,20 euro.

6.1.6. Passifs financiers

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2018	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30 juin 2019
Emprunts bancaires	172			-64	108
Avances conditionnées	-			-	-
Emprunt obligataire	-	1 083		-	1 083
Dettes financières non courantes	172	1 083	-	-64	1 191
Emprunts bancaires	170		-87	64	147
Avances conditionnées	76				76
Emprunt obligataire	-	197	-36	-	161
Dettes financières courantes	248	197	-123	64	384
Total	420	1 280	-123	-	1 576

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

EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES (K€)	31 décembre 2019	Emissions	Remboursements	Reclassements / autres	30 juin 2020
Emprunts bancaires	43	7 500		-43	7 500
Avances conditionnées	276				276
Emprunt obligataire					-
Dettes financières IFRS 16	1 005	115		-105	1 016
Dettes financières non courantes	1 324	7 615	-	-148	8 792
Emprunts bancaires	129		-43	53	139
Avances conditionnées	-				-
Dettes financières IFRS 16	159		-76	65	149
Dettes financières courantes	288	-	-118	118	288
Total	1 612	7 615	-118	-29	9 080

Echéancement (K€)		30 juin 2020
Inférieur à un an		288
Compris entre un et cinq ans		8 335
Supérieur à cinq ans		456
Total		9 080

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu avec la Banque Européenne d'Investissement un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros (le « **Prêt** »).

Le Prêt est divisé en trois tranches, une première tranche de 7,5 M€, une seconde de 5 M€ et une troisième de 7,5 M€. La première tranche d'un montant de 7,5 millions d'euros a été débloquée le 24 juin 2020. Les deux autres tranches sont débloquées sous réserve de conditions spécifiques liés à l'activité et le financement de l'entreprise.

Cette première tranche est remboursable en une seule fois à maturité, soit au cinquième anniversaire de son tirage. Le Prêt pour cette première tranche porte de l'intérêt avec un taux annuel fixe à un chiffre inférieur à 10%, dont une partie est payable annuellement et l'autre capitalisée et payable à terme.

Dans le cadre de ce financement, la Société a également signé 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 consolidé de la Société, à compter du 31 janvier 2021 ou, en cas de première vente significative d'ADV7103 dans l'indication de la dRTA ou de la cystinurie réalisée avant le 31 janvier 2021, à compter de cette vente jusqu'au 31 décembre 2029. Cet accord sera pris en compte pour la détermination du TIE.

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

FOURNISSEURS ET AUTRES CREDITEURS (K€)	30 juin 2020	31 décembre 2019
Dettes sociales	901	667
Dettes fiscales	54	48
Autres créiteurs	878	712
Sous-Total	1 833	1 426
Dettes fournisseurs	4 394	3 907
TOTAL	6 228	5 334

Echéancement (K€)	30 juin 2020	31 décembre 2019
Inférieur à un an	6 228	5 334
Supérieur à un an		
TOTAL	6 228	5 334

Le poste dettes fournisseurs inclus 1.6M€ de factures non réglées à CTI à fin juin 2020, par rapport au 1M€ à fin décembre 2019.

6.1.8. Instruments financiers

En K€	Catégories	30 juin 2020		31 décembre 2019	
		Valeur nette comptable	Juste valeur	Valeur nette comptable	Juste valeur
Actifs					
Autres actifs financiers non courants	A	120	120	119	119
Clients	A	592	592	553	553
Trésorerie et équivalent de trésorerie	B	17 825	17 825	16 629	16 629
Total		18 538	18 538	17 302	17 302
Passif					
Emprunts et dettes financières non courantes	C	8 791	8 791	1 324	1 324
Dettes financières courantes	C	288	288	288	288
Fournisseurs	C	4 394	4 394	3 907	3 907
Total		13 474	13 474	5 519	5 519

A - Actifs au coût amorti

B - Juste valeur par résultat (hors dérivé)

C - Dettes au coût amorti

6.2. Notes sur le compte de résultat

6.2.1. Chiffre d'affaires

CHIFFRE D'AFFAIRES (K€)	30 juin 2020		30 juin 2019	
Ventes de marchandises Union Européenne	1 096	100%	757	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-	0%	-	0%
Chiffre d'affaires	1 096	100%	757	100%

Les ventes de marchandises, en progression de 44%, concernent :

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

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

6.2.2. Autres produits de l'activité

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

AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITE (K€)	30 juin 2020		30 juin 2019	
Crédit Impôt Recherche	523	100%	358	97%
Autres produits	-	0%	11	3%
Autres produits de l'activité	523	100%	369	100%

6.2.3. Détails des charges par nature

30 juin 2020 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	961	551	1 164	2 676
Dotations nettes aux amortissements	53	-	114	167
Autre couts externes	3 553	1 458	1 054	6 065
Total	4 567	2 009	2 332	8 909

30 juin 2019 - En k€	Frais de recherche et développement	Frais de commercialisation et de marketing	Frais de structure et généraux	TOTAL
Charges de personnel	1 095	576	478	2 149
Dotations nettes aux amortissements	39	-	55	94
Autre couts externes	2 815	1 384	1 126	5 325
Achats consommés	3 948	1 960	1 659	7 567

Les charges liées à IFRS 2 sont ventilées dans la rubrique « charges de personnel » pour les montants suivants : 314K€ au 30 juin 2020 et 299 K€ au titre du premier semestre 2019.

6.2.4. Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (K€)	30 juin 2020	30 juin 2019
Gain de change	38	7
Revenus des VMP	10	24
Autres produits / (charges) financiers	48	31
Intérêts des emprunts et avances conditionnées	-25	-9
Perte de change	-3	-49
Autres charges financières	-1	-3
Charges financières	-29	-61
Résultat financier	19	-30

Les gains et pertes de change correspondent à la réévaluation du compte bancaire en dollars. La société, ayant contracté des services pour son activité aux US payable en dollars, a mis en place un compte en US dollars afin de faire face à ses engagements fermes en dollars. Les gains et/ou pertes constatés au moment du paiement des factures sont enregistrés dans le résultat opérationnel.

6.2.5. Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION (€)	30 juin 2020	30 juin 2019
Résultat net attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (en K€)	-7 696	-6 806
Nombres d'actions ordinaires	8 395 261	8 043 546
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	8 391 449	8 036 088
Résultat en euros par action	-0,92	-0,85
Résultat dilué en euros par action	-0,92	-0,85

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

6.2.6. Rémunération des principaux dirigeants

Conformément à IAS 24, les principaux dirigeants de la Société sont le directeur général et les directeurs généraux délégués. La baisse du montant des rémunération s'explique par la diminution du nombre de directeurs généraux délégués. En effet, leur nombre était de 5 en 2019 contre un seul en 2020.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (€)	Total au 30 juin 2020	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions (2)	Total au 30 juin 2019	Rémunération à court terme (1)	Rémunération à base d'actions
Rémunération du président directeur général et des directeur généraux délégués	71 470	63 583	7 887	759 073	503 807	225 265

(1) Inclut les salaires bruts, rémunérations, primes, intéressement, jetons de présence et avantages en nature.

(2) Ce montant correspond à la charge annuelle liée aux attributions de BSPCE ainsi qu'aux attributions d'options de souscription d'actions.

18.3 Audit des informations financières annuelles historiques

18.3.1 Audit indépendant : Rapport d'audit des commissaires aux comptes au 31 décembre 2019



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



IMPLID Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon
France

Advicenne S.A.

Siège social : 2 rue Briconnet - 30000 Nîmes
Capital social : €1.682.728,80

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

Exercice clos le 31 décembre 2019

A l'attention du Conseil d'administration,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Advicenne S.A. et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des états financiers individuels de la société Advicenne S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, et présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces états financiers individuels annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration le 12 mars 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

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

A notre avis, les états financiers individuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2019, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 4.1.2. « Contrats de location » de l'annexe qui expose l'incidence de l'entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2019 de la norme IFRS 16 « Contrats de location ».

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

Lyon, le 29 avril 2020

KPMG Audit

Implid Audit

Stéphane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé

18.3.2 Audit indépendant : Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes au 30 juin 2020



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



Implid-Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon

Advicenne S.A.

Siège social : 22, rue de la Paix – 75002
Paris Capital social : € 1.683.728,80

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2020

Période du 1er janvier 2020 au 30 juin 2020

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L.451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Advicenne S.A., relatifs à la période du 1er janvier 2020 au 30 juin 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration le 24 septembre 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise liée au Covid-19 et de difficultés à appréhender ses incidences et les perspectives d'avenir. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I — Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice

professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II — Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité établi le 24 septembre 2020 commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Lyon, le 25 septembre 2020

Les Commissaires aux Comptes

KPMG Audit

implid Audit

Stéphane DEVIN

Associé

Alain DESCOINS

Associé

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

Néant

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

Néant

18.4 Politique en matière de dividendes

18.4.1 Description de la politique en matière de dividendes

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

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

18.4.2 Montant du dividende par action pour les exercices clos le 31 décembre 2017, 2018 et 2019

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

18.4.3 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a pas connaissance de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, en suspens ou dont elle serait menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe.

18.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

A l'exception de ce qui est décrit dans le Document d'Enregistrement Universel, il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 30 juin 2020.

19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital social

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le capital social de la Société s'élève à 1.713.128,80 euros divisé en 8.565.644 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

Le nombre d'actions de la Société en circulation à la date d'ouverture et de clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2019 est précisé en section 19.1.7.2 ci-dessous.

19.1.2 Informations relatives aux actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.3 Informations relatives aux actions de la Société détenues par cette dernière

Programme de rachat d'actions

L'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 26 mai 2020 a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce, du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

- **Nombre maximum d'actions pouvant être achetées :** 10 % du nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions,
- **Objectifs des rachats d'actions :**
 - assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
 - honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
 - remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
 - acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect notamment de la réglementation boursière ;
 - annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées ;

- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.
- **Prix d'achat maximum (hors frais et commission) :** 42 euros, hors frais et commissions et sous réserve d'ajustements éventuels en cas d'opérations sur le capital,
- **Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions :** 3 millions d'euros.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité souscrit auprès de Gilbert Dupond – voir ci-dessous.

Contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupond

Ce contrat de liquidité a été conclu avec Gilbert Dupont, pour une durée d'un an à compter du 4 janvier 2018, renouvelable ensuite par période de 12 mois par tacite reconduction. Il porte sur les actions de la Société cotées sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext à Paris. Le montant affecté au contrat de liquidité à sa signature était de 300.000 euros portée à 400.000 euros le 26 avril 2018.

Le montant disponible en liquidité est de 48.873,47 € au 31 octobre 2020.

Attributions d'actions aux salariés

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, la Société n'a procédé à aucun rachat de ses propres actions en vue de les attribuer à ses salariés dans le cadre d'un programme d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées.

Bilan des opérations de rachat d'actions

Le bilan des opérations de rachat d'actions entre le 31 décembre 2019 et le 31 octobre 2020 est le suivant :

	Du 31 décembre 2019 au 31 octobre 2020
Nombre de titres achetés	139.121
Prix moyen	7,73
Volume échangé à l'achat	1.075.814,90
Nombre de titres vendus	130.745
Prix moyen	7,87
Volume échangé à la vente	1.029.200,68

	Situation au 31 octobre 2020
Nombre d'actions détenues	30.536
Valeur comptable du portefeuille	183.945,34
Valeur de marché du portefeuille	171.001,60

Dans les comptes établis selon les normes IFRS, les actions propres détenues dans la cadre du contrat de liquidité sont comptabilisées en diminution des capitaux propres.

19.1.4 Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

A la date du Document d'Enregistrement Universel, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital sont de deux natures différentes (bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise).

Le nombre d'actions pouvant être souscrites sur exercice des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, dont le détail figure dans les tableaux ci-dessous, tient compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélatrice du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.

19.1.4.1 Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « **BSPCE** ») émis par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSPCE 2013-Pool 1 et Pool 2	BSPCE ₂₀ 13-Pool 1	BSPCE ₂ 017 Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE ₂₀₁₈	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀
Date d'assemblée	20-décembre-2013		9 mars 2017		19 juin 2018	24 mai 2019		26 mai 2020
Date de décision du conseil d'administration	3-janvier-2014	17-avril-2015	11 juillet 2017		7 décembre 2018	13 juin 2019	23 décembre 2019	16 juillet 2020
Nombre de BSPCE autorisés	80.000		100.000	35.000	500.000	500.000		590.000
Nombre total de BSPCE attribués	54.000	12.000	72.000	35.000	80.000	15.000	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSPCE attribués ⁽¹⁾	270.000	60.000	360.000	175.000	80.000	15.000	90.000	67.500
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽¹⁾</i>	0	5.000	30.000	0	0	15.000	90.000	0
Mandataires concernés :								
<i>Nathalie Lemarié</i>	-	5.000	30.000	-	-	-	-	-

	BSPCE 2013-Pool 1 et Pool 2	BSPCE ₂₀ 13-Pool 1	BSPCE ₂ 017 Pool 1	BSPCE ₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE ₂₀₁₈	BSPCE ₂₀₁₉		BSPCE ₂₀₂₀
<i>Charlotte Sibley</i>	-	-	-	-	-	15.000	-	-
<i>David H. Solomon</i>	-	-	-	-	-	-	90.000	-
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	5	11	5	3	1	0	0	2
Point de départ d'exercice des BSPCE	3- janvier- 2015	17-avril- 2016	11- juillet- 2018	11-juillet- 2017	8- décembre- 2019	13-juin- 2020	23- décembre- 2019	1-septembre-2020
Date d'expiration des BSPCE	3- janvier- 2021	17-avril- 2022	11- juillet- 2024 ⁽²⁾	11-juillet- 2024 ⁽²⁾	7- décembre- 2028 ⁽²⁾	13-juin- 2029 ⁽²⁾	23- décembre- 2029	21-août-2020
Prix de souscription d'une action ⁽¹⁾	3,22 €	3,22 €	7,54 €	7,54 €	11,74 €	10,52€	9,32€	7,24€
Modalités d'exercice	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel ⁽¹⁾	130.000	28.000	0	0	0	0	0	0

	BSPCE 2013-Pool 1 et Pool 2	BSPCE₂₀ 13-Pool 1	BSPCE₂ 017 Pool 1	BSPCE₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE₂₀₁₈	BSPCE₂₀₁₉		BSPCE₂₀₂₀
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du Document d'Enregistrement Universel	23.000	1.350	10.000	19.000	0	0	0	0
BSPCE restants à la date du Document d'Enregistrement Universel	5.000	5.050	62.000	16.000	80.000	15.000	90.000	67.500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSPCE) ⁽¹⁾	25.000	25.250	310.000	80.000	20.000	3.750	0	0

	BSPCE 2013-Pool 1 et Pool 2	BSPCE₂₀ 13-Pool 1	BSPCE₂ 017 Pool 1	BSPCE₂₀₁₇ Pool 2	BSPCE₂₀₁₈	BSPCE₂₀₁₉		BSPCE₂₀₂₀
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSPCE en circulation à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSPCE)	25.000	25.250	310.000	80.000	80.000	15.000	90.000	67.500

- (1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 5 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 5) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 24 octobre 2017.
- (2) En tout état de cause, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés, à peine de caducité, (i) dans les 3 mois suivant la cessation par le titulaire de BSPCE de toute fonction salariée ou de mandataire social au sein du Groupe, (ii) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une fusion ou d'un changement de contrôle de la Société au profit d'un tiers, ou (iii) dans les 6 mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire de BSPCE.
- (3) Les BSPCE sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, la caducité automatique des BSPCE exerçables à la date de départ de la Société ou dans les deux mois suivant ce dernier ayant été supprimé de l'ensemble des plans régissant les BSPCE émis par la Société par la quarante-huitième résolution de l'assemblée générale mixte de la Société du 26 mai 2020.
- (4) 40.000 BSPCE₂₀₁₈ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde, soit 40.000 BSPCE₂₀₁₈, étant exerçables par tranche de 20.000 à compter de chaque date d'anniversaire de leur attribution, étant précisé qu'en cas de fusion ou de changement de contrôle de la Société au profit d'un tiers, les BSPCE₂₀₁₈ seront exerçables à peine de caducité à hauteur de 75% si l'opération intervient avant le 7 décembre 2021 et en totalité si l'opération intervient postérieurement à cette date.
- (5) 3.750 BSPCE₂₀₁₉ sont exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, le solde sera exerçable à hauteur de 3.750 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée, soit à compter du 13 juin 2021 en ce qui concerne la prochaine tranche, sous réserve que Madame Charlotte Sibley exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.
- (6) Les BSPCE₂₀₁₉ seront exerçables à hauteur de 30.000 BSPCE à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 23 décembre 2019, soit à compter du 23 décembre 2020 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que Monsieur David H. Solomon exerce toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.
- (7) Les BSPCE₂₀₂₀ seront exerçables à hauteur de un tiers à l'expiration de chaque année écoulée à compter du 1 septembre 2020, soit à compter du 1 septembre 2021 en ce qui concerne la première tranche, sous réserve que les bénéficiaires exercent toujours des fonctions au sein de la Société ou de son Groupe à l'expiration de chaque année concernée.

19.1.4.2 Plan de bons de souscription d'actions

Les principales caractéristiques des bons de souscription d'actions (les « **BSA** ») émis par la Société et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSA ₂₀₁₃
Date d'assemblée	20-décembre-2013
Date de décision du directoire / conseil d'administration	17-avril-2015
Nombre de BSA autorisés	8.000
Nombre de BSA attribués	8.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par exercice des BSA attribués ⁽¹⁾	40.000
<i>dont le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux de la Société⁽¹²⁾</i>	0
Nombre de bénéficiaires non mandataires sociaux	5
Point de départ d'exercice des BSA	17-avril-2016
Date d'expiration des BSA	17-avril-2022
Prix d'émission du BSA	1,29 €
Prix de souscription d'une action ⁽¹⁾	3,22 €
Modalités d'exercice	(2)
Nombre d'actions souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel ⁽¹⁾	25.000
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du Document d'Enregistrement Universel	3.000
BSA restants à la date du Document d'Enregistrement Universel	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date du Document d'Enregistrement Universel (compte tenu des conditions d'exercice des BSA) ⁽²⁾	0

	BSA ₂₀₁₃
Nombre total maximum d'actions pouvant être souscrites sur exercice de l'ensemble des BSA en circulation à la date du Document d'Enregistrement Universel (en supposant rempli l'ensemble des conditions d'exercice desdits BSA)	0

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

(2) Les BSA₂₀₁₃ sont tous exerçables à la date du Document d'Enregistrement Universel, étant précisé que les BSA non exercés dans le cadre de la cession de la totalité des titres de la Société deviendront caducs.

19.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

A la date du Document d'Enregistrement Universel, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 692.750 actions, soit une dilution maximale d'environ 8,09% sur la base du capital existant à la date du Document d'Enregistrement Universel et d'environ 7,48% sur la base du capital dilué. La dilution en droit de vote serait identique.

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Le tableau ci-après synthétise les différentes délégations financières qui ont été consenties au conseil d'administration par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 26 mai 2020 :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec maintien du droit préférentiel de souscription (29 ^{ème} résolution)	26 mois	700.000 (1)	-
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (30 ^{ème} résolution)	26 mois	1.000.000 (1)	Se référer au (2)

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre visée à l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (31 ^{ème} résolution)	26 mois	700.000 euros ⁽¹⁾ dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois	Se référer au ⁽²⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire (33 ^{ème} résolution)	18 mois	700.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une première catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (4) (34 ^{ème} résolution)	18 mois	700.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une seconde catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (5) (35 ^{ème} résolution)	18 mois	700.000 euros en cas d'augmentation de capital ⁽¹⁾	Se référer au ⁽³⁾
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription réalisée en vertu des délégations susvisées (36 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 15% de l'émission initiale ^{(1) (6)}	Même prix que l'émission initiale

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Autorisation à consentir au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale (32 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée par période de douze mois	Se référer au ⁽⁷⁾
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (37 ^{ème} résolution)	26 mois	700.000 euros ⁽¹⁾	-
Délégation de pouvoir à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (38 ^{ème} résolution)	26 mois	dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée ⁽¹⁾	-
Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres, par émission et attribution d'actions gratuites ou par élévation de la valeur nominale des actions existantes ou par emploi conjoint de ces deux procédés (40 ^{ème} résolution)	26 mois	100.000 euros	-
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés, dirigeants ou membres du conseil d'administration de la Société et des sociétés dont la Société détient au moins 75 % du capital ou des droits de vote ou tout éligible en vertu des dispositions applicables à la date d'attribution des BSPCE (41 ^{ème} résolution)	18 mois	590.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽⁹⁾

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix
Autorisation à donner au conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (42 ^{ème} résolution)	38 mois	590.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹⁰⁾
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (43 ^{ème} résolution)	38 mois	336.500 actions ⁽⁸⁾	-
Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société, ou (iii) de membres, n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales, de tout comité que le conseil d'administration a mis ou viendrait à mettre en place (44 ^{ème} résolution)	18 mois	250.000 actions ⁽⁸⁾	Se référer au ⁽¹¹⁾ et au ⁽¹²⁾
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (27 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du capital social	Se référer au ⁽¹³⁾
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (28 ^{ème} résolution)	18 mois	10% du montant du capital social par période de 24 mois	Se référer au ⁽¹³⁾

⁽¹⁾ Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 1.000.000 €. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 50.000.000 €, ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le conseil d'administration dans les conditions prévues par l'article L. 228-40 du code de commerce.

⁽²⁾ Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 10%) étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque

action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.

- (3) Le prix d'émission des actions sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de ladite résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.
- (4) Une ou plusieurs sociétés ou fonds d'investissement français ou étrangers investissant à titre principal ou ayant investi au cours des 36 derniers mois plus de 5 millions d'euros dans des sociétés de croissance dites « small ou mid caps » (c'est-à-dire dont la capitalisation lorsqu'elles sont cotées n'excède pas 1.000.000.000 d'euros) (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP) dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, participant à l'émission pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse).
- (5) Une ou plusieurs sociétés industrielles actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies prenant, directement ou par l'intermédiaire d'une de leurs filiales, une participation dans le capital de la Société, éventuellement à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse).
- (6) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur.
- (7) Possibilité de déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :
- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
 - le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus.
- (8) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des options de souscription d'actions, des BSPCE, des BSA et de l'attribution gratuite d'actions est de 590.000 actions.
- (9) Le prix d'exercice des BSPCE sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSPCE et devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :
- à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE,
 - si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE.
- (10) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et ladite résolution, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le

jour de la décision du conseil d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, à quatre-vingt pour cent (80 %) du prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur.

- (11) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le conseil à la date d'attribution des BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera au moins égal à 5 % de la moyenne pondérée des cours des trois (3) dernières séances de bourse sur ledit marché ou bourse de valeurs précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil, étant précisé que le conseil fixera ce prix d'émission en fonction de la valeur de marché du BSA à sa date d'attribution, le cas échéant à dire d'expert.
- (12) Le prix d'exercice des BSA sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSA et devra être au moins égal à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSA.
- (13) Le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) est fixé à 42 euros, avec un plafond global de 3.000.000 euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente autorisation.

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe auquel la Société serait partie faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune option, ni aucun accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant la mise en place d'une telle option, sur le capital de la Société.

19.1.7 Historique du capital social

19.1.7.1 *Evolution du capital social*

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 23 avril 2007, avec un capital initial de 125.000 euros.

Le capital social a été ensuite augmenté, à plusieurs reprises, pour atteindre le 13 juin 2014, 774.256 euros, au résultat de l'exercice de BSPCE₂₀₁₁ ayant donné lieu à l'émission de 208 actions.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital depuis cette date.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
9 mars 2017	Augmentation de capital par émission d'actions de préférence « C »	420.424	420.424	15.429.560,80	1.194.680	1.194.680	1
13 mars 2017	Augmentation de capital par émission	82.733	82.733	3.036.301,10	1.277.413	1.277.413	1

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
	d'actions de préférence « C » résultant de la conversion automatique d'obligations convertibles « OC ₂₀₁₅ »						
24 octobre 2017	Division par 5 de la valeur nominale des actions	-	-	-	1.277.413	6.387.065	0,20
5 et 7 décembre 2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires résultant de l'augmentation de capital par offre au public et de la conversion d'actions de préférence de catégorie O', A et B	1.924.448	384.889,60	26.615.115,84	1.662.302,6	8.311.513	0,20
5 et 7 décembre 2017	Réduction de capital par voie d'annulation de 308.817 actions ordinaires résultant de la conversion d'actions de préférence de catégorie C	308.817	61.763,40	-	1.600.539,20	8.002.696	0,20
5 janvier 2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires résultant de l'augmentation de capital par offre public (exercice de	59.648	11.929,60	824.931,84	1.612.468.80	8.062.344	0,20

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
	l'option de surallocation)						
13 juin 2019	Exercice de 831 BSPCE et de 4.231 BSA	25.310	5.062	66.279,70	1.617.530,80	8.087.654	0,20
30 octobre 2019	Exercice de 51.160 BSPCE et 14.038 BSA	325.990	65.198	872.768,30	1.682.728,80	8.413.644	0,20
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

19.1.7.2 Evolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois derniers exercices

	Situation à la date du 31 oct 2020 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 dec 2019 sur une base non diluée				Situation à la date du 31 dec 2018 sur une base non diluée	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% de droit de votes	Nombre d'actions	% du capital	Nombre de votes	% de droit de votes	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote (1)
Luc-André Granier *		0,00%		0,00%	317 312	3,77%	567 312	4,86%	250 000	3,10%
Caroline Roussel-Maupetit*		0,00%		0,00%	209 770	2,49%	355 586	3,04%	146 885	1,82%
Ludovic Robin*		0,00%		0,00%	29 221	0,35%	52 490	0,45%	28 971	0,36%
Nathalie Lemarié*	4 202	0,05%	4 202	0,03%	13 419	0,16%	13 419	0,11%	1 069	0,01%
Paul Michalet*		0,00%		0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
David Horn Solomon	0	0,00%		0,00%	0	0,00%	0	0,00%		
Total dirigeants mandataires sociaux	4 202	0,05%	4 202	0,03%	569 722	6,77%	988 807	8,46%	426 925	5,30%
									43 479	
Salariés, consultants et membres de comités	269 745	3,19%	437 137	3,15%	99 709	1,19%	135 234	1,16%	43 479	0,54%
Bpifrance Investissement	2 309 809	27,33%	4 009 377	28,88%	2 249 568	26,74%	2 249 568	19,25%	2 249 568	27,90%
Cemag Invest	748 064	8,85%	1 496 128	10,78%	765 646	9,10%	765 646	6,55%	748 064	9,28%
Irdi Soridtec Gestion	435 511	5,15%	796 183	5,74%	435 511	5,18%	796 183	6,81%	431 947	5,36%
IXO Private Equity **		0,00%				0,00%		0,00%	1 422 082	17,64%
Françoise Brunner-Ferber***		0,00%			334 456	3,98%	641 158	5,49%	317 393	3,94%
Charlotte Sibley	1 120	0,01%	1 120	0,01%		0,00%				0,00%
Total investisseurs	3 494 504	41,35%	6 302 808	45,41%	3 785 181	44,99%	4 452 555	38,11%	5 169 054	64,11%
Marie-Odile Humblet	582 994	6,90%	1 165 988	8,40%	597 249	7,10%	1 180 243	10,10%	1 422 082	17,64%
Mr. Lefoulon	352 832	4,17%	705 664	5,08%	370 650	4,41%	723 482	6,19%	370 650	4,60%
IXO Private Equity	1 187 043	14,05%	2 264 086	16,31%	1 462 082	17,38%	2 661 191	22,78%		0,00%
Autre flottant	2 529 288	29,93%	3 001 099	21,62%	1 506 891	17,91%	1 542 931	13,21%	605 442	7,51%
Flottant	4 652 157	55,05%	7 136 837	51,41%	3 936 872	46,79%	6 107 847	52,27%	2 398 174	29,75%
Autodetention	30 536	0,36%			22 160	0,26%			24 712	0,31%
TOTAL	8 451 144	100,00%	13 880 984	100,00%	8 413 644	100,00%	11 684 443	100,00%	8 062 344	100,00%

* Fin de mandat le 12 mars 2020

** Fin de mandat le 1 janvier 2019

*** Fin de mandat le 26 mai 2020

- (1) A compter du 2ème anniversaire de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative au nom du même actionnaire, depuis deux ans au moins à compter de cette date, bénéficient d'un droit de vote double. Seules les actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité, soit 30.536 actions au 31 octobre 2020, sont privées de droit de vote.

19.2 Acte constitutif et statuts

19.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet en France et dans tous pays :

- Etudes, conseils, diagnostic, recherche, conception, mise au point, développement, production et commercialisation de produits chimiques, biochimiques et biologiques, ainsi que services destinés aux laboratoires de recherche, aux industries de la pharmacie, de la biologie et des biotechnologies pour la santé humaine et vétérinaire, l'agro-alimentaire et la cosmétologie.
- Fabrication, stockage, vente en gros et au détail, distribution, répartition, commercialisation, exploitation, importation et exportation de médicaments humains, médicaments vétérinaires, produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, dispositifs médicaux, compléments alimentaires, réalisation d'essais cliniques sur l'homme et l'animal.
- Toutes opérations industrielles et commerciales se rapportant à :
 - o la création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ci-dessus ;
 - o la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;
 - o la participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, immobilières ou mobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe ;
- Toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

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

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

Néant.

19.2.3 Dispositions ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle.

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

20. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, le Groupe n'a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal de ses affaires.

Tableau récapitulatif des contrats

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de licence de savoir-faire ADV6209	Centre hospitalier Universitaire d'Amiens (CHU)	10 ans à compter de l'obtention de la 1ère autorisation sur le marché des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. 12 septembre 2028	le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (avec faculté de sous-licence) sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées.
Contrat de cession d'actifs relatifs à de ADV6209	Primex Pharmaceuticals AG (Primex)	12 septembre 2025 (avec la possibilité pour Primex de résilier le contrat avant le 12 septembre 2020).	La Société a cédé certains actifs relatifs à ADV6209, en particulier les droits au niveau mondial relatifs à ADV6209 le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire	Primex	Durée identique : - concernant le savoir-faire du CHU, au contrat de licence conclu avec ce dernier ; et - concernant le savoir-faire de la Société, au contrat de cession d'actifs conclu avec Primex	La Société a (i) cédé à Primex l'ensemble de ses droits relatifs à son savoir-faire et (ii) lui a consenti une sous-licence sur le savoir-faire du CHU, dans les deux cas pour le développement, l'enregistrement la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.
Contrat d'approvisionnement d'ADV7103	Elaiapharm	10 ans à compter de la production du 1 ^{er} lot commercial d'ADV7103	La Société a signé un contrat d'approvisionnement avec la société Elaiapharm Lundbeck pour la fabrication mondiale des lots commerciaux de son produit principal, ADV7103 dans l'indication de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA), conformément aux exigences GMP.
Contrat d'approvisionnement des matières premières pour ADV7103	Jungbunzlauer Ladenburg et Elaiapharm	5 ans puis renouvelable annuellement de manière tacite	La Société, Elaiapharm et la société Jungbunzlauer Ladenburg ont conclu un contrat d'approvisionnement aux termes duquel cette dernière s'engage à fabriquer et à livrer à Elaiapharm les quantités de Tripotassium Citrate nécessaires à la fabrication d'ADV7103.

Type de contrat	Partie cocontractante	Durée	Objet du contrat
Contrat de financement	La Banque Européenne d'Investissement (BEI)	La maturité du prêt est de 5 ans tandis que les redevances complémentaires sont dues jusqu'au 31 décembre 2026.	La Société a conclu avec la BEI un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d'euros, afin de financer le développement d'un portefeuille de traitements pédiatriques. La Société s'est engagée à rembourser le prêt, des intérêts ainsi que des redevances complémentaires calculées sur son chiffre d'affaires.

20.1 Contrat de licence de savoir-faire du 13 octobre 2009 relatif au développement et à la fabrication d'ADV6209

Le Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens (le « **CHU** ») a développé des solutions orales et mucosales de midazolam incluant des gamma-cyclodextrines (le « **Produit** »), et a acquis un savoir-faire dans la préparation et la fabrication hospitalière pour le Produit.

Par un contrat de licence de savoir-faire conclu entre le CHU et la Société le 13 octobre 2009 et modifié par avenants en date des 10 janvier 2011, 3 juillet 2015, 16 février 2016 et 1^{er} mars 2017, le CHU a concédé à la Société une licence exclusive et mondiale (la « **Licence** ») sur l'ensemble des droits relatifs à la préparation et la fabrication hospitalière du Produit, dont notamment les formules de fabrication de solutions du Produit à 0,2% et 0,5%, les secrets de fabrication et dossiers de lots, les méthodes analytiques et leurs rapports de validation (le « **Savoir-Faire du CHU** »), pour les indications (i) de sédation vigile et d'anxiolyse et (ii) du traitement d'urgence des convulsions prolongées. Le CHU se réserve le droit de développer le Savoir-Faire du CHU pour d'autres indications.

Au titre de la Licence, la Société dispose du droit de conduire et financer le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation du Produit pour les deux indications visées ci-dessus. Sur la base du Savoir-Faire du CHU, la Société a ainsi développé un candidat-médicament pour l'indication de sédation vigile et d'anxiolyse (« **ADV6209** »).

En contrepartie des droits d'exploitation du Savoir-Faire du CHU, la Société doit, à compter de la commercialisation d'ADV6209, verser au CHU une redevance correspondant à un pourcentage des ventes d'ADV6209 réalisées par la Société ou, en cas de sous-licence du Savoir-Faire du CHU à un tiers, des redevances versées par ce sous-licencié.

La Société détient de manière exclusive la propriété de toute amélioration apportée au Savoir-Faire du CHU ou au Produit, y compris pour d'autres indications que celles visées par la Licence, dès lors que cette amélioration est réalisée sur la base de tout ou partie des technologies, méthodes, procédures ou savoir-faire de la Société.

La Société dispose par ailleurs de la faculté de concéder des sous-licences du Savoir-Faire du CHU à des tiers. A ce titre, dans le cadre de la cession par la Société à Primex Pharmaceuticals AG (« **Primex** ») d'actifs relatifs à ADV6209 qu'elle détenait (voir la section 22.2 ci-dessous), Advicenne a accordé une sous-licence à Primex sur le Savoir-Faire du CHU pour l'indication « *sédation modérée par voie orale* » et ses applications, à l'exclusion de toute autre indication ou application. Par avenant en date du 16 février 2016, le CHU a pris acte de cette sous-licence et a autorisé la concession par les sous-licenciés de sous-licences de deuxième rang sur toute activité couverte par les sous-licences, étant précisé que la

Société reste seule responsable des actes commis par les sous-licenciés de deuxième rang à l'égard du CHU.

La Licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration d'une durée de 7 ans à compter de la date d'obtention de la première AMM du Produit pour les indications visées ci-dessus/au 12 septembre 2028, aussi longtemps que le Savoir-Faire du CHU demeurera secret.

La Licence peut être résiliée par l'une ou l'autre des parties après un préavis écrit de six mois dans les cas suivants :

1. si une violation des dispositions de la Licence par une partie survient et que celle-ci est incapable d'y remédier dans les six mois de la notification adressée par l'autre partie ;
2. si la Société notifie le CHU qu'elle renonce à poursuivre ses activités en vertu de la Licence.

La Société est notamment tenue dans ce cas de s'abstenir de poursuivre quelque activité que ce soit relative au Savoir-Faire du CHU et au Produit. Le CHU s'engage, quant à lui, à se substituer à la Société au titre des sous-licences du Savoir-Faire du CHU qu'elle aurait consentie à des tiers (y compris la sous-licence accordée à Primex).

De plus, en cas de divulgation par le CHU des informations confidentielles relatives au Savoir-Faire du CHU, la Société sera en droit de résilier la Licence avec effet immédiat mais pourra continuer à utiliser le Savoir-Faire du CHU.

Enfin, à l'expiration de la Licence (mais non en cas de résiliation), la Société et ses sous-licenciés auront la faculté d'exploiter librement le Savoir-Faire du CHU.

La Licence est régie par le droit français et soumise aux juridictions françaises.

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

20.2.1 Contrat de cession de certains actifs relatifs à ADV6209 en date du 12 février 2016 conclu entre la Société et Primex Pharmaceuticals AG

Aux termes d'un contrat de cession d'actifs conclu le 12 février 2016 entre la Société et Primex (le « **Contrat de Cession** »), cette dernière a acquis le 11 mars 2016 auprès de la Société les actifs suivants relatifs à ADV6209 (les « **Actifs** ») :

- les droits au niveau mondial, et notamment le savoir-faire de la Société, relatifs à ADV6209 ;
- le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché relatif à ADV6209 (voir le paragraphe « AMM » ci-dessous) et l'ensemble des droits de la Société qui y sont attachés ;
- les marques suivantes dont la Société était titulaire (les « **Marques** ») :
 - la marque française "Ozaline", n° 13 4 002 732, déposée par la Société auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle le 29 avril 2013, en classes 5, 10 et 42;
 - la marque européenne "Ozaline", n° 013208517, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 17 décembre 2014, en classes 5, 10 et 42;
 - la marque européenne "Ozalin", n° 013544697, déposée par la Société auprès de l'Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur le 25 mars 2015, en classes 5, 10 et 42;

- les noms de domaine suivants dont la Société était titulaire (les « **Noms de Domaine** ») :
 - le nom de domaine *ozaline.com* ;
 - le nom de domaine *ozalin.com* ;
 - le nom de domaine *ozaline.fr* ;
 - le nom de domaine *ozalin.fr*.

Savoir-Faire de la Société

Le savoir-faire au niveau mondial relatif au développement, à l'enregistrement, à la fabrication et/ou la commercialisation d'ADV6209 et dont seule la Société a la faculté de disposer (le « **Savoir-Faire de la Société** ») est transféré à Primex.

Savoir-Faire du CHU

Aux termes d'un contrat de sous-licence en date du 10 mars 2016, la Société a également consenti à Primex une sous-licence sur le Savoir-Faire du CHU relatif à ADV6209 (voir la section 22.2.2 ci-dessous).

Marques et Noms de Domaine

La cession des Marques et des Noms de Domaine ainsi que de tous les droits et privilèges qui y sont attachés (y compris le droit d'agir en contrefaçon pour des faits antérieurs à la cession et non prescrits) a été formalisée par un contrat conclu entre la Société et Primex le 10 mars 2016.

Les Marques et Noms de Domaine peuvent être exploités librement par Primex sans limitation particulière à l'indication ADV6209.

AMM

La Société est en charge de l'obtention d'une AMM pour ADV6209 en France, au Royaume-Uni, en Italie, en Finlande, en Norvège, au Danemark et aux Pays-Bas, étant précisé qu'elle devra transmettre à Primex le bénéfice des AMM d'ADV6209 ainsi obtenues. Primex est en charge d'obtenir les autorisations réglementaires dans les autres Etats.

Les frais afférents à l'obtention des différentes AMM seront à la charge de Primex (sauf en ce qui concerne la France, la Finlande et les Pays-Bas).

Contrepartie financière

En contrepartie de la cession des Actifs, de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU (voir la section 20.2.2 ci-dessous), Primex s'est engagée à verser à la Société une somme pouvant atteindre un montant total minimum d'environ 40 millions d'euros dans l'hypothèse de réalisation de l'ensemble des étapes décrites ci-dessous, dont :

- un premier paiement de 4 millions d'euros déjà versé par Primex,
- un paiement d'étape d'un montant de 3 millions d'euros versé par Primex à la suite de l'obtention le 12 septembre 2018 d'une première opinion positive pour l'obtention par la Société d'une AMM pour ADV6209 ,
- un paiement d'étape conditionné à l'atteinte d'objectifs de ventes, et

- des redevances échelonnées (*royalties*) égales à un pourcentage à deux chiffres des ventes d'ADV6209, sans que ces redevances ne puissent être inférieures à un minimum prédéfini, étant précisé que ces redevances sont exigibles jusqu'au 12 septembre 2025. Avant la deuxième année d'anniversaire de l'obtention de l'AMM, aucun versement des royalties est versé par Primex AG.

Option de poursuite du contrat

Le 11 septembre 2020, Primex a notifié à la Société sa décision motivée de poursuivre la commercialisation d'ADV6209 (la « **Seconde Phase de Commercialisation** »). Primex est de fait tenue de payer à la Société le paiement d'étape et les redevances décrites ci-dessus soit un minimum de 33 millions d'euros.

Annulation du Contrat de Cession

Par ailleurs, la Société peut résilier le Contrat de Cession en cas de défaut de paiement par Primex.

Dans tous les cas de résiliation, Primex serait tenue de rétrocéder les Actifs transférés à la Société ainsi que les éventuelles AMM d'ADV6209 dont elle bénéficierait. Pour autant, la Société ne serait pas tenue de rembourser les paiements reçus au titre du Contrat de Cession.

Droit de préemption au bénéfice de la Société

La Société bénéficie d'un droit de préemption dans le cas où Primex déciderait de transférer à un tiers tout ou partie des Actifs ou du Savoir-Faire de la Société.

Durée

Le Contrat de Cession expirera à la date du dernier paiement dû au titre du paiement d'étapes et des redevances échelonnées (tels que décrits ci-dessus).

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.2.2 Contrat de cession et de sous-licence de savoir-faire du 10 mars 2016

Par acte en date du 10 mars 2016 (le « **Contrat de Sous-Licence** »), et dans le cadre de la cession des Actifs, la Société a transféré à Primex l'ensemble des droits relatifs au Savoir-Faire de la Société et lui a concédé une sous-licence exclusive sur le Savoir-faire du CHU, dans le Domaine, pour le développement, l'enregistrement, la fabrication et la commercialisation d'ADV6209 dans le monde.

Dans le cadre du Contrat de Sous-Licence, Primex est autorisée à concéder à des tiers une licence de deuxième rang sur le Savoir-Faire du CHU.

La Société conserve le droit d'utiliser le Savoir-Faire de la Société ainsi que le Savoir-Faire du CHU dans le Domaine, mais uniquement à des fins de recherche et afin de lui permettre d'honorer ses obligations dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation éventuelles.

En contrepartie de la cession du Savoir-Faire de la Société et de la concession d'une sous-licence exclusive sur le Savoir-Faire du CHU, Primex est tenue de verser un paiement d'étape ainsi que des redevances échelonnées (voir la section 22.2.1 ci-dessus).

Le Contrat de Sous-Licence peut prendre fin, de façon anticipée, dans les cas suivants :

- de manière automatique s'il est mis fin au Contrat de Cession, étant précisé qu'aux termes de la Licence (voir la section 22.1 ci-dessus), le CHU s'est engagé à se substituer à la Société au titre du Contrat de Sous-Licence ;

- de manière automatique si Primex notifie à la Société sa décision de ne pas entrer en Seconde Phase de Commercialisation ;
- à l’initiative de la Société, en cas de défaut de paiement par Primex ;
- à la demande de l’une ou l’autre partie, en cas de violation des termes du Contrat de Sous Licence, moyennant le respect d’un préavis de six mois.

En cas de résiliation du Contrat de Sous-Licence, les éventuelles sous-licences de deuxième rang prennent fin (sauf accord contraire entre la Société et le CHU), la Société récupère le Savoir-Faire du CHU et Primex interrompt tout usage du Savoir-Faire de la Société.

Le transfert du Contrat de Sous-Licence ou du Savoir-Faire de la Société par Primex n’est possible qu’en lien avec la cession de tout ou partie des Actifs.

Le Contrat de Sous-Licence est conclu :

- pour une durée de dix ans à compter de la délivrance de la première AMM s’agissant de la sous-licence sur le Savoir-faire du CHU , soit jusqu’au 12 septembre 2025
- pour une durée allant jusqu’au paiement de l’intégralité du paiement d’étape et des redevances échelonnées s’agissant du Savoir-Faire de la Société, soit au plus tard jusqu’au 12 septembre 2025.

Le Contrat de Cession est régi par le droit français et soumis aux juridictions françaises.

20.3 Contrats d’approvisionnement pour ADV7103 avec Elaiapharm, approvisionnement des matières premières et des prestations de service

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

20.3.1 Contrat Conditions générales de vente de la société Elaiapharm et contrats de services

Elaiapharm fournit à la Société un certain nombre de services dans le cadre de la production d’ADV7103, dont le développement pharmaceutique du candidat-médicament, la fabrication de lots cliniques, consulting technique pour le packaging, le développement et les validations analytiques et les études de stabilité d’ADV7103 (les « **Services** »).

Aux termes des conditions générales de vente d’Elaiapharm les « **CGV** », cette dernière est responsable de l’approvisionnement en matières premières, substances actives pharmaceutiques, excipients, emballages, matériels, documentations et autres éléments nécessaires à la réalisation et à la fourniture des Services.

La Société, quant à elle, garantit que les Services ne constituent pas une violation des droits de propriété intellectuelle d’une quelconque tierce partie et qu’elle sera l’unique responsable si le droit d’utilisation, d’exécution ou de commercialisation des Services par la Société est contesté par une tierce partie.

Aux termes des CGV, toutes informations ou données concernant notamment les formulations, procédés, procédures, communiquées par la Société, dont les formulations d’ADV7103, restent sa propriété exclusive. Néanmoins, Elaiapharm est le propriétaire inconditionnel du savoir-faire et de la

documentation produite pendant le processus de fabrication des Services et est en droit de le protéger contre les violations de tierces parties et de l'utiliser à toutes les fins qu'il juge utiles.

20.3.2 Contrat d'approvisionnement d'ADV7103 entre la Société et Elaiapharm

La Société a signé le 26 août 2019 un contrat d'approvisionnement avec la société pharmaceutique Elaiapharm pour la fabrication de son produit principal, ADV7103, en vue de sa commercialisation mondiale dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (dRTA).

En vertu de cet accord, Elaiapharm assure de manière non-exclusive la fabrication des lots commerciaux d'ADV7103 dans l'indication dRTA, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMP** »).

Le contrat est conclu pour une période de 10 ans à compter de la production du premier lot commercial, renouvelable tacitement par périodes successives de 2 ans/pour deux périodes supplémentaires de 2 ans chacune.

Elaiapharm s'engage à détenir et maintenir pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication, et notamment le certificat GMP, et ce pour l'ensemble des pays mentionnés dans le contrat, dont l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique. Elaiapharm s'engage également à procéder aux investissements nécessaires pour produire la quantité de produits demandés par la Société sur la base de prévisions de vente convenues entre les parties

La Société s'engage, quant à elle, à acheter une quantité d'ADV7103 pré définie. Ainsi, en cas de transfert de la fabrication d'ADV7103 vers une autre société de production, la Société est tenue de payer une indemnisation raisonnable pour chaque boîte vendue non produite par Elaiapharm..

Chacune des parties reste propriétaire de sa propriété intellectuelle et/ou de son savoir-faire utilisés dans le cadre de la production d'ADV7103 mais accorde à l'autre partie une licence mondiale gratuite sur cette propriété et ce savoir-faire, tout en respectant la clause de non-compétitivité, lié au domaine d'activité de la Société.

20.3.3 Contrat d'approvisionnement entre la Société, Elaiapharm et Jungbunzlauer Ladenburg

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

Aux termes du contrat d'approvisionnement, le Fournisseur s'engage à fabriquer et livrer à Elaiapharm les quantités de Principe Actif prévues au contrat.

Le Fournisseur garantit qu'il détient et maintiendra pendant la durée du contrat l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication des principes actifs pharmaceutiques, et notamment le certificat de bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* ou « **GMP** »).

Les prix et le calendrier des paiements sont définis d'un commun accord par les parties et sont actualisés à chaque fois que cela est nécessaire.

Le contrat d'approvisionnement est conclu pour une durée de cinq ans à compter de sa date d'entrée en vigueur et sera prorogé automatiquement par périodes de douze mois sauf résolution par l'une des parties moyennant un préavis écrit de 6 mois.

Chacune des parties peut mettre fin au contrat par écrit dans les situations suivantes :

- en cas de violation des termes du contrat après mise en demeure d’y remédier restée sans réponse pendant vingt-huit jours ;
- si l’autre partie fait l’objet d’une procédure de liquidation judiciaire ou d’une procédure similaire ;
- en cas d’impossibilité pour une partie de remplir ses obligations pendant trois mois ou plus en raison d’un cas de force majeure.

Le contrat d’approvisionnement est régi par le droit allemand et soumis aux juridictions allemandes.

20.4 Accord de financement en date du 2 juillet 2019 entre la Banque Européenne d’Investissement et la Société

Le 2 juillet 2019, la Société a conclu avec la Banque Européenne d’Investissement (la « **BEI** ») un contrat de prêt non dilutif pour un montant maximum de 20 millions d’euros (le « **Prêt** »), afin de financer le développement d’un portefeuille de traitements pédiatriques de maladies rénales et neurologiques orphelines et, plus particulièrement, du candidat-médicament ADV7103 dans les indications de l’acidose tubulaire rénale distale (dRTA) et de la cystinurie (l’« **Investissement** »).

20.4.1 Caractéristiques financières du Prêt

Le Prêt est divisé en trois tranches, chacune d’une maturité de cinq ans à compter de sa date de tirage :

- une première tranche d’un montant de 7,5 millions d’euros pouvant être tirée par la Société depuis la signature du prêt et non encore utilisée à la date du Présent Document d’Enregistrement Universel, sous réserve en particulier du dépôt par la dernière auprès de l’agence européenne du médicament d’une demande d’autorisation de mise sur le marché d’ADV7103 dans l’indication ATRd ;
- une deuxième tranche d’un montant de 5 millions d’euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées à l’activité et au financement de l’entreprise; et
- une troisième tranche d’un montant de 7,5 millions d’euros pouvant être tirée par la Société sous réserve de conditions spécifiques liées au produit ADV7103 et à son chiffre d’affaires.

A la date du Document d’Enregistrement Universel seule la première tranche a été tirée.

Les première et deuxième tranches sont remboursables en une seule fois à maturité, soit au cinquième anniversaire de leur tirage, et la troisième tranche est remboursable annuellement jusqu’au cinquième anniversaire de son tirage.

Le Prêt porte intérêt (hors redevances dues au titre du *Royalties Agreement* – voir ci-dessous), pour les deux premières tranches à taux d’intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), dont une partie est payable annuellement et l’autre capitalisée et payable à terme, et, pour la troisième tranche, à taux d’intérêt annuel fixe à un chiffre (inférieur à 10%), payable annuellement.

20.4.2 Engagements pris au titre du Prêt

Le Prêt n’est pas assorti de sûretés. Toutefois, toute filiale de la Société dont les actifs, les revenus bruts ou l’EBITDA viendraient à représenter au moins 5% des actifs, des revenus bruts ou de l’EBITDA consolidé de la Société, devra consentir à la BEI une garantie pour les obligations de la Société.

La Société a consenti à la BEI un droit d’information et d’audit et a effectué un certain nombre de déclarations au bénéfice de BEI dont le non-respect ouvrirait à cette dernière la faculté d’exiger le remboursement anticipé du Prêt (voir la section 20.4.3 ci-dessous).

La Société a par ailleurs pris un certain nombre d'engagements auprès de la BEI, pour elle-même et ses filiales éventuelles. Ainsi, sous réserve de certains seuils et exceptions et sauf accord préalable de la BEI, la Société ne pourra notamment pas céder les actifs du Groupe en dehors du cours normal des affaires, céder les participations du Groupe, modifier de manière significative l'activité du Groupe, procéder à une fusion, scission ou restructuration d'une des sociétés du groupe, réaliser des acquisitions ou opérations de croissance externe, accroître l'endettement du Groupe, octroyer de nouvelles sûretés sur les actifs du Groupe ou procéder au versement de dividendes. La Société a également pris des engagements tels que le maintien en vigueur de ses assurances ou de ses droits de propriété intellectuelle et industrielle nécessaires à l'Investissement.

20.4.3 Remboursement anticipé du Prêt

En cas de remboursement anticipé de tout ou partie du Prêt tant à l'initiative de la Société que de la BEI, des frais d'annulation dégressifs calculés en pourcentage du montant remboursé seront dus ainsi que, si la BEI le requiert, des Redevances Anticipées (telles que définies ci-dessous, voir la section 20.4.4 ci-dessous).

La BEI pourra déclarer sans préavis l'exigibilité anticipée du Prêt en cas de survenance de certains cas de défaut énumérés au contrat, dont (i) un défaut de paiement au titre du Prêt, (ii) une inexactitude ou une omission significative concernant l'une des déclarations ou le non-respect de l'un des engagements visés dans la section 20.4.2 ci-dessus, (iii) la survenance d'un défaut au titre d'un autre endettement financier significatif accordé à la Société et qui entraînerait l'exigibilité de cet endettement, (iv) la survenance d'une procédure collective visant la Société ou l'une des filiales de la Société garantissant le Prêt ou (v) la survenance d'un changement défavorable significatif.

La BEI pourra également, si elle l'estime nécessaire après discussion avec la Société et moyennant un préavis, déclarer l'exigibilité anticipée du Prêt notamment (i) dans l'hypothèse où toute personne agissant seule ou de concert acquerrait plus de 50% des actions ou des droits de vote de la Société (un « changement de contrôle »), (ii) dans l'hypothèse où Luc-André Garnier ou Caroline Roussel-Maupetit cesserait d'être dirigeant de la Société et que cette personne ne serait pas remplacée dans les 6 mois de son départ conformément à un plan de succession arrêté par la Société ou (iii) en cas de remboursement volontaire par la Société ou l'une de ses filiales éventuelles d'un autre endettement financier significatif (dans ce dernier cas, le Prêt sera remboursé proportionnellement au montant de l'endettement remboursé volontairement).

20.4.4 Rémunération complémentaire

Dans le cadre de ce financement, la Société a signé, également le 2 juillet 2019, avec la BEI un accord de royalties (*Royalty Agreement*) aux termes duquel, la Société s'est engagée à verser à la BEI une rémunération complémentaire annuelle calculée sur le chiffre d'affaires de la Société, à compter du 31 janvier 2021 ou, en cas de première vente significative d'ADV7103 dans l'indication de la dRTA ou de la cystinurie réalisée avant le 31 janvier 2021, à compter de cette vente et ce pour une période de 9 ans.

Les redevances pourront être exigibles par avance, si la BEI le requiert, en cas de (i) remboursement anticipé du Prêt, (ii) changement de contrôle postérieur au remboursement du Prêt ayant une incidence défavorable significative sur la situation financière ou la gouvernance de la Société, ou (iii) non-respect d'une déclaration essentielle ou survenance d'un cas de défaut au titre du contrat de Prêt. Dans ces hypothèses, le montant des redevances dues par la Société sera égal à un pourcentage du montant tiré du Prêt diminué de toute redevance déjà payée, sans que ce montant ne puisse dépasser 30 millions d'euros (les « **Redevances Anticipées** »).

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 avoir 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 délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes : • les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares • il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, • leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en oeuvre du traitement ne peut pas être différée.
BPF	BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou <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 2019

23.2 Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2019



BBM & ASSOCIÉS

*Vous accompagner
durablement.*

Conseil | Expertise | Audit

COMPTES ANNUELS

Au 31/12/2019

SA ADVICENNE

2 rue briçonnet

30000 NIMES

www.groupebbm.com

Conseil | Expertise | Audit

Compte rendu de travaux

Etat exprimé en **euros**

Conformément à la mission qui nous a été confiée et qui a fait l'objet de notre lettre, nous avons effectué une mission de présentation des comptes annuels de l'entreprise **SA ADVICENNE** relatifs à l'exercice du **01/01/2019** au **31/12/2019**.

Ces comptes annuels sont joints au présent compte rendu ; ils se caractérisent par les données suivantes :

Total du bilan : 22 919 862 euros

Chiffre d'affaires : 1 999 165 euros

Résultat net comptable : -13 714 499 euros

Nous avons effectué les diligences prévues par la norme professionnelle du Conseil Supérieur de l'Ordre des Experts-Comptables applicable à la mission de présentation des comptes.

Fait à SEYSSINET Cedex
Le 27/04/2020

Laurent COHN

COMPTES ANNUELS



Bilan Actif

Etat exprimé en euros

		31/12/2019			31/12/2018
		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	21 443	17 363	4 080	3 063
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques,mat. et outillage indus.	703 787	477 558	226 229	126 453
	Autres immobilisations corporelles	267 364	100 326	167 038	87 671
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes	570 000		570 000	27 453
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations évaluées selon mise en équival.				
	Autres participations				
	Créances rattachées à des participations				
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	530 517	20 579	509 938	414 436
TOTAL (II)		2 093 111	615 825	1 477 286	659 075
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN-COURS				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis	131 634		131 634	98 597
	Marchandises	376 829	12 369	364 460	309 811
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés	580 580	27 350	553 230	3 336 349
	Autres créances	1 262 831		1 262 831	1 069 342
	Capital souscrit appelé, non versé				
	VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT	2 225 000		2 225 000	
	DISPONIBILITES	14 403 844		14 403 844	26 232 306
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	2 501 577		2 501 577	1 468 601
	TOTAL (III)	21 482 294	39 719	21 442 576	32 515 005
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecart de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)		23 575 406	655 544	22 919 862	33 174 080

(1) dont droit au bail

(2) dont immobilisations financières à moins d'un an

(3) dont créances à plus d'un an

390 516

405 040

Bilan Passif

Etat exprimé en euros

31/12/2019

31/12/2018

Capitaux Propres	Capital social ou individuel	1 682 729	1 612 469
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	52 992 087	52 053 039
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale	21 600	21 600
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	(24 057 436)	(19 432 568)
	Résultat de l'exercice	(13 714 499)	(4 624 868)
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	16 924 481	29 629 672
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées		
	Total des autres fonds propres		
Provisions	Provisions pour risques	712 047	402 740
	Provisions pour charges	211 970	148 491
	Total des provisions	924 017	551 231
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	172 452	419 908
	Emprunts et dettes financières divers	276 250	
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 907 296	1 669 523
	Dettes fiscales et sociales	709 536	903 747
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes	5 830	
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	5 071 364	2 993 178
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	22 919 862	33 174 080
Résultat de l'exercice exprimé en centimes		(13 714 498,58)	(4 624 868,30)
(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an		5 027 802	460 668
(2) Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP			

Compte de Résultat

		31/12/2019		31/12/2018	
		12 mois	% C.A.	12 mois	% C.A.
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises	1 534 889	76,78	1 133 029	95,22
	Production vendue (Biens)	461 860	23,10	48 360	4,06
	Production vendue (Services et Travaux)	2 417	0,12	8 560	0,72
	Montant net du chiffre d'affaires	1 999 165	100,00	1 189 949	100,00
	Production stockée	51 405	2,57	74 586	6,27
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation	61 292	3,07	110 661	9,30
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges	76 307	3,82	81 799	6,87
	Autres produits	23 180	1,16	5 012 196	421,21
	Total des produits d'exploitation	2 211 348	110,61	6 469 191	543,65
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises	602 074	30,12	539 590	45,35
	Variation de stock	(75 939)	-3,80	(84 307)	-7,08
	Achats de matières et autres approvisionnements				
	Variation de stock	79 531	3,98	12 698	1,07
	Autres achats et charges externes	12 294 961	615,00	8 064 321	677,70
	Impôts, taxes et versements assimilés	84 488	4,23	130 791	10,99
	Salaires et traitements	2 287 271	114,41	2 112 246	177,51
	Charges sociales du personnel	926 959	46,37	851 794	71,58
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	540 962	27,06	412 742	34,69
	Autres charges	98 002	4,90	58 564	4,92
	Total des charges d'exploitation	16 838 309	842,27	12 098 439	N/S
	RESULTAT D'EXPLOITATION	(14 626 961)	-731,65	(5 629 248)	-473,07
PRODUITS FINANCIERS	Bénéfice attribué ou perte transférée				
	Perte supportée ou bénéfice transféré				
	De participations (3)				
	D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)				
	Autres intérêts et produits assimilés (3)	52 362	2,62	18 348	1,54
	Reprises sur provisions et dépréciations et transfert de charges	55 628	2,78		
	Différences positives de change	76 599	3,83	289 880	24,36
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total des produits financiers	184 589	9,23	308 228	25,90
CHARGES FINANCIERES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	20 579	1,03	55 628	4,67
	Intérêts et charges assimilées (4)	6 183	0,31	10 419	0,88
	Différences négatives de change	51 064	2,55	19 371	1,63
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	49 594	2,48	39 332	3,31
	Total des charges financières	127 419	6,37	124 751	10,48
	RESULTAT FINANCIER	57 170	2,86	183 477	15,42
	RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(14 569 791)	-728,79	(5 445 771)	-457,65
	Total des produits exceptionnels	9 349	0,47	191	0,02
	Total des charges exceptionnelles	4 736	0,24		
	RESULTAT EXCEPTIONNEL	4 613	0,23	191	0,02
	PARTICIPATION DES SALAIRES				
	IMPOTS SUR LES BENEFICES	(850 679)	-42,55	(820 711)	-68,97
	TOTAL DES PRODUITS	2 405 287	120,31	6 777 610	569,57
	TOTAL DES CHARGES	16 119 785	806,33	11 402 479	958,23
	RESULTAT DE L'EXERCICE	(13 714 499)	-686,01	(4 624 868)	-388,66

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Désignation de la société : SA ADVICENNE

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2019, dont le total est de 22 919 862 euros. et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, dégageant une perte de -13 714 499 euros. L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2019 au 31/12/2019.

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

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers individuels de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019. Les états financiers ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en date du 12 mars 2019.

1- Règles générales

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du règlement ANC 2014-03.

Les conventions comptables ont été appliquées avec sincérité dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en euros.

2- Description de l'activité de l'entreprise

Advicenne est une société pharmaceutique de spécialité focalisée sur le développement et la commercialisation de traitements innovants pour des maladies orphelines. Pour construire son portefeuille de produits, Advicenne est partie du constat que dans certaines pathologies rares les enfants ne peuvent pas bénéficier de traitements adaptés et optimaux. Advicenne entend apporter une réponse thérapeutique à des besoins médicaux non couverts, souvent graves notamment concernant certaines maladies rénales et neurologiques. Advicenne a pour stratégie de concevoir des produits innovants et mettre en oeuvre les stratégies clinique, pharmaceutiques et réglementaires pour satisfaire des marchés orphelins à forte demande, pour lesquels il n'existe pas de traitement approuvé en Europe ou aux Etats-Unis.

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

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

atteintes.

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

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

En parallèle de la préparation du lancement commercial européen d'ADV7103 dans l'ATRD, Advicenne mène des essais dans le traitement de la cystinurie, une maladie génétique caractérisée par une accumulation des cystine dans les reins et la vessie. Les essais cliniques européens de phase II/III d'ADV7103 dans cette deuxième indication ont été étendus à la Belgique. Chez Advicenne, nous nous engageons à innover aussi dans les domaines de la formulation et de la galénique. Sans goût et faciles à administrer, nos produits sont commercialisés sous la forme de granules ou des comprimés de petite taille qui permettent un dosage flexible et personnalisé - parce que des traitements innovants pour les maladies rares devraient être accessibles aux patients de tous âges. En Europe, la Société a décidé de commercialiser ses produits via sa propre infrastructure qui est en cours de mise en place. Les réseaux de visiteurs médicaux nécessaires pour la commercialisation de tels produits sont limités en taille, dans la mesure où la population de prescripteurs sera limitée aux spécialistes pédiatriques néphrologues et neurologues. Advicenne commercialise également deux autres produits autorisés en France pour lesquels elle a soit acquis une licence exclusive d'exploitation, soit signé un accord de distribution couvrant plusieurs territoires dont la France.

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

Faits marquants de l'exercice

L'année 2019 a été riche en développements positifs, et Advicenne continue son plan d'exécution afin de permettre la commercialisation de son candidat médicament phare ADV7103.

Les deux études cliniques de phase III aux Etats-Unis et en Europe ainsi que la préparation du lancement commercial en Europe ont été les principaux sujets d'investissement impactant le compte de résultat de l'exercice.

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Eléments financiers et commerciaux

Advicenne a :

Annoncé le succès de la cotation croisée de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Bruxelles.

Annoncé l'obtention d'un accord de financement de La Banque Européenne d'Investissement pour 20 millions d'euros en 3 tranches de 7,5, 5 et 7,5 millions d'euros chacune.

Sécurisé la production commerciale d'ADV7103 au moyen d'un accord de production et d'approvisionnement à long terme avec Elaiapharm Lundbeck, signé le 4 septembre 2019.

Été récompensée de la Palme d'Oc dans la catégorie Recherche & Santé lors du gala des ambassadeurs d'Occitanie 2019 organisé par la Tribune le mardi 12 novembre à l'Opéra Comédie de Montpellier.

Eléments scientifiques, cliniques et réglementaires

En 2019, Advicenne a également:

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

Annoncé l'inclusion du premier patient dans l'essai ARENA-2, étude clinique pivot de phase III menée aux Etats-Unis avec ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd)

Présenté des données supplémentaires sur l'efficacité d'ADV7103 dans le traitement de l'ATRd, lors d'une communication orale et un poster au 18^e congrès de l'Association internationale de néphrologie pédiatrique (International Pediatric Nephrology Association - IPNA)

Obtenu l'opinion positive de l'EMA pour la Désignation de Médicament Orphelin pour ADV7103 dans la Cystinurie en Europe.

Déposé le dossier de demande de mise sur le marché de son produit phare ADV7103 dans l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRd)

Confirmé la prévalence de l'ATRd et de la cystinurie à la conférence ISPOR.

Autres éléments et gouvernance

En 2019, Advicenne a également:

En complément de KPMG renouvelé, décidé de nommer en second cabinet (Implid Audit) dans le cadre d'un co-commisariat aux comptes. Ce choix a été fait en anticipation de la consolidation des comptes prévue dans le cadre de son déploiement à l'international.

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Décidé dans le cadre des bonnes pratiques de gouvernance de scinder les fonctions de direction générales et de présidence du Conseil d'Administration. Monsieru David Horn Solomon a été à cette occasion nommé au poste de président du conseil d'administration dans le cadre de sa stratégie internationale.

Evènements postérieurs à la clôture

Advicenne a mis à disposition ADV7103 8mEq et 24mEq, granulés à libération prolongée, en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Advicenne a nommé le 12 mars M.André Ulmann au poste de directeur général par intérim en remplacement de M. Luc-André Granier.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré le 11 mars 2020 que la maladie à coronavirus COVID-19 constitue une pandémie. Une expansion forte et durable de l'épidémie de COVID-19 aurait un impact sur l'activité de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène.

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 investie dans les activités de recherche et de développement notamment dans le domaine de la neurologie et de la néphrologie. Le budget consacré à la recherche et au développement en 2019 s'élève à 8.4 M€ versus 6.9 M€ sur l'exercice 2018.

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Les dépenses de développement sont inscrites au bilan si et seulement si toutes les conditions définies ci-après sont remplies :

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

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

Les travaux de recherche et développement réalisés en interne par la Société ne font l'objet d'aucune activation au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2019, l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus n'étant pas cumulativement réunis. En effet, tant que l'AMM n'a pas été obtenu, la faisabilité technique de l'immobilisation n'est pas démontrée.

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

Le CIR généré au titre des dépenses de l'année 2019 s'élève à 850 679 €.

Amortissements

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- * Concessions, logiciels et brevets : 1 à 3 ans
- * Installations techniques : 5 à 10 ans
- * Matériel et outillage industriels : 2 à 5 ans
- * Installations générales, agencements et aménagements divers : 5 à 10 ans
- * Matériel de bureau : 3 à 5 ans
- * Matériel informatique : 3 à 5 ans
- * Mobilier : 3 à 10 ans

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

Stocks

Les coûts d'acquisition des stocks comprennent le prix d'achat, les droits de douane et autres taxes, à l'exclusion des taxes ultérieurement récupérables par l'entité auprès des administrations fiscales, ainsi que les frais de transport, de manutention et autres coûts directement attribuables au coût de revient des matières premières, des marchandises, des encours de production et des produits finis. Les rabais commerciaux, remises, escomptes

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

de règlement et autres éléments similaires sont déduits pour déterminer les coûts d'acquisition. Les stocks sont évalués suivant la méthode du premier expiré premier sorti. Pour des raisons pratiques et sauf écart significatif, le dernier prix d'achat connu a été retenu. Les produits et marchandises périmés sont soit sorti des stocks soit déprécié. Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

Créances

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

Provisions

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

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

Frais d'émission des emprunts

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

Produits et charges exceptionnels

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

Risques de liquidité

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, de refinancement de dépenses par emprunts, d'obtention de subventions et aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche ainsi que par recours à l'endettement bancaire court et moyen terme. Cependant, la Société n'est pas exposée à court terme à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts du fait de l'existence de covenants.

L'échéancier des passifs financiers est ventilé dans le tableau créances et dettes.

La Société a procédé à la date d'émission du présent document, à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois, avec un horizon de liquidité au premier trimestre 2021, en tenant compte de 7,5M€ issus du tirage de la première

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

tranche de l'emprunt de la BEI dont les conditions sont remplies.

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

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

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

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

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

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

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 la manière suivante selon l'agence de notation Standard & Poor's.

- BNP noté A+ en Avril 2019
- Société Générale noté A-1+ sur les dettes court termes en Mars 2020
- Rothschild: pas d'informations obtenues

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Risque de change

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

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

Ventilation du chiffre d'affaire

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

Chiffre d'affaires marchandises (K€)	31 décembre 2019		31 décembre 2018	
Ventes de marchandises Union Européenne	1997	100%	1181	100%
Ventes de marchandises reste du monde	-	-	-	-
Chiffre d'affaires marchandises	1997	100%	1181	100%

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation ont été générés par le contrat PRIMEX en 2018.

Retraite – avantage dus au personnel

Les cotisations au titre des régimes à cotisations définies comptabilisées au bilan s'élèvent à 211K€ en 2019, 149 K€ en 2018.

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

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

actuarielles suivantes :

	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Age de départ	65 ans (C), 63 ans (NC)	65 ans (C), 63 ans (NC)
Taux d'actualisation	0.6%	1,55%
Taux de croissance de salaires	3% (C), 3% (NC)	3% (C), 3% (NC)
Taux de charges sociales	44% (C), 44% (NC)	44% (C), 44% (NC)
Table de mortalité	Insee 2012-2014	Insee 2012-2014
Probabilité de présence à l'âge de la retraite (avant mortalité)	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%	Moins de 30 ans : 85% De 30 à 40 ans : 90% De 40 à 50 ans : 97% De 50 à 60 ans : 100% Plus de 60 ans : 100%

La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement exposé ci-dessus est inscrit au passif de la Société.

Une variation d'un point du taux d'actualisation n'a aucun impact significatif sur le montant du passif au 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018.

Information relative aux parties liées

Les parties liées avec lesquelles des transactions sont effectuées incluent les personnes physiques et les entités, liées à la Société, qui détiennent directement ou indirectement une participation dans la Société ainsi que les principaux dirigeants mandataires sociaux.

Un nouveau contrat avec une partie liée a été approuvé en 2019 : il s'agit d'un contrat de consultant avec David H Solomon, Président du conseil d'administration, pour un montant de 15Ke par trimestre, en plus des jetons de présence pour les membres indépendants.

Honoraies Commissaires aux Comptes

ANNEXE - Élément 1

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

31 décembre 2019						31 décembre 2018	
HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES (K€) HorsTaxe	KPMG		IMPLID		TOTAL	KPMG	
Audit							
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels sociaux et IFRS	42		42	88%	75%	102	92%
Services autre que la certification des comptes	22	34%	6	13%	25%	9	8%
Honoraires commissaires aux comptes	64	100%	48	100%	100%	111	100%

Immobilisations

Etat exprimé en euros		Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2019
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	25 297		3 245		7 099	21 443
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	25 297		3 245		7 099	21 443
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement						
	Instal technique, matériel outillage industriels	511 368		192 419			703 787
	Instal., agencement, aménagement divers	20 659		45 723		7 813	58 569
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, mobilier	156 534		77 386		25 125	208 795
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours						
	Avances et acomptes	27 453		542 548			570 000
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	716 013		858 075		32 937	1 541 151	
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	470 064		1 575 502		1 515 049	530 517
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	470 064		1 575 502		1 515 049	530 517
TOTAL		1 211 374		2 436 823		1 555 086	2 093 111

[illegible]

ANNEXE - Élément 3

Amortissements

Etat exprimé en euros		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2019
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	22 234	2 228	7 099	17 363
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	22 234	2 228	7 099	17 363
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels	384 915	92 643		477 558
	Autres Instal., agencement, aménagement divers	13 103	3 843	4 064	12 882
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	76 419	36 118	25 092	87 444
	Emballages récupérables et divers				
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	474 437	132 603	29 156	577 884
TOTAL		496 671	134 831	36 255	595 247

	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 autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

ANNEXE - Élément supplémentaire

Annexe libre

Etat exprimé en **euros**

Tableau de suivi des BSPCE et des BSA au 31/12/2019:

Type de titres	Date d'attribution	Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	Durée de validité	Nombre de bons attribués au 31/12/2019	Nombre maximale de bons en vigueur au 31/12/2019	Nombre maximal d'action nouvelles pouvant être souscrites au 31/12/2019
BSPCE 2013 pool1 part1	03/01/2014	3,22	03/01/2021	31 000	31 000	155 000
BSPCE 2013 pool1 part2	17/04/2015	3,22	14/04/2022	12 000	10 650	53 250
BSA2013	17/04/2015	3,22	14/04/2022	8 000	5 000	25 000
BSPCE 2017 pool1	11/07/2017	7,54	11/07/2024	72 000	72 000	90 000
BSPCE 2017 pool2	11/07/2017	7,54	11/07/2024	35 000	20 000	100 000
BSPCE 2018	06/12/2018	11,74	06/12/2028	80 000	80 000	20 000
BSPCE 2019-06	13/06/2019	10,52	13/06/2019	15 000	15 000	0
BSPCE 2019-12	23/12/2019	9,32	23/12/2029	90 000	90 000	0
TOTAL					323 650	443 250

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros

	Capitaux propres clôture 31/12/2018	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2019
Capital social	1 612 469			70 260	1 682 729
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	52 053 039			939 048	52 992 087
Ecart de réévaluation					
Réserve légale	21 600				21 600
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(19 432 568)	(4 624 868)			(24 057 436)
Résultat de l'exercice	(4 624 868)	4 624 868		(13 714 499)	(13 714 499)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	29 629 672			(12 705 191)	16 924 481

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 29 629 672

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 29 629 672

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 (12 705 191)

L'augmentation de capital provient de l'exercice des BSPCE et des BSA.

ANNEXE - Elément 4

Provisions

Etat exprimé en euros

		Début exercice	Augmentations	Diminutions	31/12/2019
PROVISIONS REGLEMENTEES	Reconstruction gisements miniers et pétroliers				
	Provisions pour investissement				
	Provisions pour hausse des prix				
	Provisions pour amortissements dérogatoires				
	Provisions fiscales pour prêts d'installation				
	Provisions autres				
	PROVISIONS REGLEMENTEES				
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	Pour litiges				
	Pour garanties données aux clients				
	Pour pertes sur marchés à terme				
	Pour amendes et pénalités				
	Pour pertes de change				
	Pour pensions et obligations similaires	148 491	63 479		211 970
	Pour impôts				
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	Pour renouvellement des immobilisations				
	Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
	Pour chges sociales et fiscales sur congés à payer				
	Autres	402 740	309 307		712 047
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	551 231	372 786		924 017
PROVISIONS POUR DEPRECIATION	Sur immobilisations { incorporelles corporelles des titres mis en équivalence titres de participation autres immo. financières	55 628	20 579	55 628	20 579
	Sur stocks et en-cours	52 242	13 550	53 424	12 369
	Sur comptes clients	7 555	19 795		27 350
	Autres				
	PROVISIONS POUR DEPRECIATION	115 426	53 924	109 052	60 297
	TOTAL GENERAL	666 656	426 709	109 052	984 314

Dont dotations et reprises { - d'exploitation - financières - exceptionnelles	406 131 20 579	53 424 55 628	
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation à la clôture de l'exercice calculée selon les règles prévues à l'article 39-1.5e du C.G.I.			

ANNEXE - Élément 5

Créances et Dettes

Etat exprimé en euros

31/12/2019

1 an au plus

plus d'1 an

CREANCES				
	Créances rattachées à des participations			
	Prêts (1) (2)			
	Autres immobilisations financières	530 517	411 094	119 423
	Clients douteux ou litigieux	27 350	27 350	
	Autres créances clients	553 230	553 230	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	5 000	5 000	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	3 136	3 136	
	Impôts sur les bénéfices	860 246	860 246	
	Taxes sur la valeur ajoutée	389 891	389 891	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers	2 507	2 507	
	Groupe et associés (2)			
	Débiteurs divers	2 051	2 051	
	Charges constatées d'avances	2 501 577	2 501 577	
	TOTAL DES CREANCES	4 875 505	4 756 082	119 423
(1)	Prêts accordés en cours d'exercice			
(1)	Remboursements obtenus en cours d'exercice			
(2)	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)			

31/12/2019

1 an au plus

1 à 5 ans

plus de 5 ans

DETTES				
	Emprunts obligataires convertibles (1)			
	Autres emprunts obligataires (1)			
	Emp. dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine (1)			
	Emp. dettes ets de crédit à plus 1an à l'origine (1)	172 452	128 890	43 562
	Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	276 250	276 250	
	Fournisseurs et comptes rattachés	3 907 296	3 907 296	
	Personnel et comptes rattachés	349 829	349 829	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	311 813	311 813	
	Impôts sur les bénéfices			
	Taxes sur la valeur ajoutée			
	Obligations cautionnées			
	Autres impôts, taxes et assimilés	47 894	47 894	
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
	Groupe et associés (2)			
	Autres dettes	5 830	5 830	
	Dette représentative de titres empruntés			
	Produits constatés d'avance			
	TOTAL DES DETTES	5 071 364	5 027 802	43 562
(1)	Emprunts souscrits en cours d'exercice			
(1)	Emprunts remboursés en cours d'exercice	170 901		
(2)	Emprunts dettes associés (personnes physiques)			

Produits à recevoir (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018	Variations	%
Créances rattachées à des participations				
Autres immobilisations financières				
Autres créances clients				
Autres créances	5 643	3 327	2 316	69,62
TOTAL	5 643	3 327	2 316	69,62

Charges à payer (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018	Variations	%
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	317	582	(264)	-45,43
Emprunts et dettes financières divers				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 742 625	903 091	839 535	92,96
Dettes fiscales et sociales	515 954	719 377	(203 422)	-28,28
Dettes fournisseurs d'immobilisation				
Autres dettes				
TOTAL	2 258 897	1 623 049	635 848	39,18

ANNEXE - Élément 6.12

Charges constatées d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018	Variations	%
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION	2 501 577	1 468 601	1 032 977	70,34
Charges constatées d'avance - FINANCIERES				
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES				
TOTAL	2 501 577	1 468 601	1 032 977	70,34

Les charges constatées d'avance concernent principalement l'avance payée à un CRO (Contract Research Organization) pour la gestion de l'étude clinique pivot de phase III pour ADV7103 dans la ATRd aux Etats-Unis.

Produits constatés d'avance (avec détail)

Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018	Variations	%
Produits constatés d'avance - EXPLOITATION				
Produits constatés d'avance - FINANCIERS				
Produits constatés d'avance - EXCEPTIONNELS				
TOTAL				



ANNEXE - Elément 13

Effectif moyen

	31/12/2019	Interne	Externe
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures	29	
	Professions intermédiaires		
	Employés	1	
	Ouvriers		
	TOTAL	30	

--

ANNEXE - Elément 8

Engagements financiers

Etat exprimé en euros

31/12/2019

Engagements
financiers donnésEngagements
financiers reçus

Effets escomptés non échus		
Avals, cautions et garanties		
Engagements de crédit-bail		
Engagements en pensions, retraite et assimilés		
Autres engagements Nantissement fonds de commerce 191 000 Nantissement fonds de commerce 500 000 Contre Garantie BPI 433 000	691 000	433 000
Total des engagements financiers (1)	691 000	433 000
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées		

ANNEXE - Élément 11

Accroissements et allègements de la dette future d'impôts

Etat exprimé en **euros**

31/12/2019

ACCROISSEMENTS	Provisions règlementées	
	Autres	
ACCROISSEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		

ALLEGEMENTS	Provisions non déductibles l'année de comptabilisation provision IDR	211 970
	Autres	
ALLEGEMENTS DE LA DETTE FUTURE D'IMPOTS		211 970

Au 31/12/2019, le montant des déficits fiscaux reportables est de 46 315 467 €.



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

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.

*Rapport des commissaires aux comptes sur les
comptes annuels*

Exercice clos le 31 décembre 2019
Advicenne S.A.
2 rue Briçonnet - 30000 Nîmes
Ce rapport contient 33 pages
Référence : L202-91



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

Implid Audit
79 cours Vitton
69006 Lyon



Advicenne S.A.

Siège social : 2 rue Briçonnet - 30000 Nîmes
Capital social : €1.682.728,80

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2019

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 2019 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 12 mars 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2019 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble, arrêtés dans les conditions rappelées précédemment, 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.

Continuité d'exploitation

Risque identifié

Comme présenté dans la note 3 au paragraphe « risque de liquidité » de l'annexe aux comptes annuels, la Société estime qu'elle sera en mesure de couvrir les besoins de financement de ses opérations jusqu'au premier trimestre 2021.

A la date d'arrêté des comptes, la Société a apprécié le principe de continuité d'exploitation pour l'établissement des comptes sur la base des principaux éléments suivants :

- Les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société pour 16,6 millions d'euros au 31 décembre 2019 ;
- Les prévisions de consommation de trésorerie par l'activité de la société sur 2020 et début 2021 ;
- L'encaissement de la tranche 1 de l'emprunt BEI à hauteur de € 7,5 millions.

Nous avons donc considéré l'appréciation du principe de continuité d'exploitation comme un point clé de l'audit car elle repose sur les hypothèses et le jugement de la direction et présente un risque inhérent lié aux prévisions de trésorerie.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons obtenu l'évaluation de la direction sur la capacité de la Société à poursuivre son activité sur une période de douze mois à compter de la clôture de l'exercice et en avons apprécié la pertinence.

Nous avons notamment :

- pris connaissance des procédures mises en place pour établir les prévisions de flux de trésorerie et estimer les dépenses à venir,
- apprécié les hypothèses principales retenues pour l'établissement des prévisions de flux de trésorerie au regard de notre connaissance de la Société et des intentions de la direction,
- interrogé la direction concernant sa connaissance d'évènements ou de circonstances postérieurs au 31 décembre 2019 qui seraient susceptibles de remettre en cause la continuité d'exploitation.

Nous avons également vérifié le caractère approprié des informations relatives à la continuité d'exploitation présentées en annexe aux comptes annuels.

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 arrêté le 12 mars 2020, et complété le 7 avril 2020, et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêté des comptes relatifs aux effets de la crise liée au Covid-19, la direction nous a indiqué qu'ils feront l'objet d'une communication à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-5 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes 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.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires**Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Advicenne S.A. par l'assemblée générale du 24 mai 2019 pour le cabinet KPMG S.A. et pour le cabinet Implid.

Au 31 décembre 2019, les cabinets KPMG S.A. et Implid étaient dans la 1^{ère} année de leur mission, dont respectivement 1 et 1 année depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, la société KPMG Audit Sud-Est, membre du réseau KPMG était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2006 à 2018.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

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

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 29 avril 2020

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Implid Audit

Stéphane Devin
Associé

Alain Descoins
Associé