



ACTICOR BIOTECH SAS¹

Société par actions simplifiée au capital de 418.380 €

Siège social : 46 rue Henri Huchard, Batiment INSERM U698HP Bichat, 75877 Paris cedex 18,
798 483 285 RCS Paris

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT



Le document d'enregistrement a été approuvé le 27 septembre 2021 par l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF approuve ce document après avoir vérifié que les informations qu'il contient sont complètes, cohérentes et compréhensibles. Le document d'enregistrement porte le numéro d'approbation suivant : I.21-054.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur faisant l'objet du document d'enregistrement.

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

Il est valide jusqu'au 27 septembre 2022 et, pendant cette période et au plus tard en même temps que la note d'opération et dans les conditions des articles 10 et 23 du règlement (UE) 2017/1129, devra être complété par un supplément en cas de faits nouveaux significatifs ou d'erreurs ou inexactitudes substantielles.

Des exemplaires du présent document d'enregistrement sont disponibles sans frais au siège social de Acticor Biotech SA, 46 rue Henri Huchard, Batiment INSERM U698HP Bichat, 75877 Paris cedex 18, ainsi que sur le site Internet de la Société (<https://www.acticor-biotech.com/>) et de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

¹ L'adoption de la forme d'une société anonyme à conseil d'administration interviendra au jour de l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

Table des matières

1	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	7
1.1	Responsable du Document d'enregistrement	7
1.2	Attestation de la personne responsable	7
1.3	Responsable de l'information financière	7
1.4	Rapports d'experts et déclarations d'intérêts	7
1.5	Informations provenant de tiers	7
1.6	Contrôle du Document d'enregistrement	7
2	CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES	8
2.1	Commissaires aux comptes	8
2.2	Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés	8
3	FACTEURS DE RISQUES	9
3.1	Risques liés au développement et à la future commercialisation du candidat médicament de la société 11	
3.2	Risques financiers	15
3.3	Risques liés à l'organisation de la société	17
3.4	Risques liés à la propriété intellectuelle	19
4	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	23
4.1	Raison sociale et nom commercial de l'émetteur	23
4.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société, identifiant d'entité juridique (LEI)	23
4.3	Date de constitution et durée	23
4.4	Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités	23
5	APERCU DES ACTIVITES	24
5.1	Présentation synthétique	24
5.2	Présentation de l'activité d'Acticor Biotech	26
5.3	La découverte d'une nouvelle cible prometteuse : la GPVI	32
5.4	Le candidat médicament d'Acticor Biotech pour inhiber la GPVI : le glenzocimab	33
5.5	Tableau présentant les principales conclusions des études pharmacologiques menées à ce jour avec le glenzocimab	37
5.6	Etudes de pharmacocinétique (PK) et métabolisme ont été conduites par Acticor Biotech chez la souris hGPVI et le singe cynomolgus	40
5.7	Etudes de toxicologie du glenzocimab	41
5.8	Le choix d'un développement du glenzocimab dans l'AVC	46
5.9	Développement dans d'autres indications	65
5.10	Développement pharmaceutique et propriété intellectuelle	71
5.11	Organisation de la Société	80
5.12	Investissements	82
5.13	Bibliographie	82
6	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	87
6.1	Organigramme juridique/filiales et participations	87

6.2	Filiales	88
7	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	89
7.1	Situation financière	89
7.2	Résultats d'exploitation.....	100
8	TRESORERIE ET CAPITAUX	102
8.1	Informations sur les capitaux propres de la Société	102
8.2	Flux de trésorerie et liquidités	103
8.3	Information sur les sources de financement	106
8.4	Information sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société.....	107
8.5	Restriction à l'utilisation des capitaux	108
8.6	Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	108
9	ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	110
9.1	Général	110
9.2	Etats-Unis.....	110
9.3	Union-Européenne	117
9.4	Règlementation en matière d'investissements étrangers en France	123
10	TENDANCES	124
10.1	Principales tendances depuis le début de l'exercice en cours.....	124
10.2	Tendance, incertitude, contrainte, engagement ou évènement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société.....	124
11	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	124
12	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	125
12.1	Dirigeants et administrateurs.....	125
12.2	Conseil d'Administration	127
12.3	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de la Direction générale	139
13	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	141
13.1	Rémunérations et avantages	141
13.2	Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	155
14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	155
14.1	Direction de la Société	155
14.2	Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou mandataires et la Société.....	155
14.3	Conseil d'Administration, comités spécialisés et gouvernance d'entreprise.....	155
14.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise.....	159
14.5	Information sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques.....	162
15	SALARIES	163
15.1	Nombre et répartition des effectifs.....	163
15.2	Participations des salariés dans le capital de la Société.....	163
16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	164
16.1	Répartition du capital et des droits de vote à la date du Document d'enregistrement	164
16.2	Droit de vote des principaux actionnaires	168

16.3	Contrôle de la Société, nature de ce contrôle et mesures prises en vue d'éviter qu'il ne soit exercé de manière abusive.....	168
16.4	Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner ou empêcher un changement de contrôle qui s'exerce sur lui.....	168
17	TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES.....	169
17.1	Contrat de prestations de services avec la société Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC)	169
17.2	Contrat de prestations de services avec la société Ultrace Development Partner.....	169
17.3	Contrat de prestations de services avec l'association ARMESA	170
17.4	Contrat de prestations de services avec Monsieur Jean-Pierre Cazenave	170
17.5	Contrats conclus avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a.....	170
17.6	Contrat conclu avec CMS Medical Limited (CMS).....	171
17.7	Rapports spéciaux des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices 2020, 2019 et 2018	171
18	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEURS.....	182
18.1	Informations financières historiques	182
18.2	Informations financières intermédiaires et autres.....	227
18.3	Audit des informations financières annuelles et revue limitée des informations financières semestrielles	268
18.4	Indicateurs clés de performance.....	275
18.5	Informations financières pro forma.....	275
18.6	Politique en matière de dividendes.....	275
18.7	Procédures judiciaires et d'arbitrage	275
18.8	Changement significatif dans la situation de l'émetteur	275
19	INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES	276
19.1	Capital social.....	276
19.2	Acte constitutif et statuts	294
20	CONTRATS IMPORTANTS.....	296
20.1	Contrats de licence conclus par Acticor Biotech en qualité de licencié	296
20.2	Contrat de licence conclu par Acticor Biotech en qualité de concédant	298
20.3	Contrats de collaboration conclus par Acticor Biotech.....	298
20.4	Principaux contrats de services relatifs au développement et à la fabrication des produits d'Acticor Biotech	299
21	DOCUMENTS DISPONIBLES.....	301
22	GLOSSAIRE	302
23	TABLE DE CONCORDANCE.....	305

REMARQUES GENERALES

Dans le présent Document d'enregistrement, l'expression la « **Société** » ou « **Acticor Biotech** » désigne respectivement la société Acticor Biotech, société par actions simplifiée au capital de 418.380 € dont le siège social est situé 46 rue Henri Huchard, Batiment INSERM U698HP Bichat, 75877 Paris cedex 18, immatriculée sous le numéro d'identification 798 483 285 RCS Paris la « Société » et l'expression « **le Document d'enregistrement** » désigne le document d'enregistrement.

Le Document d'enregistrement décrit, s'agissant de sa forme sociale et de sa gouvernance, la Société telle qu'elle existera après (i) sa transformation en société anonyme à Conseil d'Administration à compter de l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, et (ii) adoption, à compter du règlement-livraison des actions offertes dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, des règles de gouvernance décrites aux sections 12 et 14 du Document d'enregistrement.

Le Document d'enregistrement, établi selon l'annexe I du règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017, présente les comptes individuels au 31 décembre 2018 et comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS et des périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021 qui sont insérés en sections 18.1 et 18.2 du Document d'enregistrement.

Informations prospectives

Le Document d'enregistrement contient des indications sur les perspectives et la stratégie de développement de Acticor Biotech. 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 expression 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, des hypothèses et des 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 technologique, économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du Document d'enregistrement et contiennent des données relatives aux intentions, aux estimations et aux objectifs de Acticor Biotech concernant, notamment les marchés, les produits, la stratégie, la recherche et développement, la croissance, les résultats, la situation financière et la trésorerie de la Société. Les informations prospectives mentionnées dans le Document d'enregistrement sont données uniquement à la date d'approbation du Document d'enregistrement. Sauf obligation légale ou réglementaire qui s'appliquerait (notamment le règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché et le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (« AMF »)), la Société ne prend aucun engagement de publier des mises à jour des informations prospectives contenues dans le Document d'enregistrement afin de refléter tout changement affectant ses objectifs ou les événements, conditions ou circonstances sur lesquels sont fondées les informations prospectives contenues dans le Document d'enregistrement. La Société opère dans un environnement compétitif et caractérisé par de permanentes évolutions. Elle peut donc ne pas être en mesure d'anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'enregistrement contient, notamment en section 5 « *Aperçu des activités* », des informations relatives à l'activité menée par Acticor Biotech et à sa position concurrentielle. Le Document d'enregistrement contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels celle-ci opère. Certaines informations contenues dans le Document d'enregistrement sont des informations publiquement disponibles que la Société considère comme fiables mais qui n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex. : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études

de marché, rapports d'analystes, etc.). La Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les segments d'activités obtiendrait les mêmes résultats. L'activité de Acticor Biotech pourrait en conséquence évoluer de manière différente de celle décrite dans le Document d'enregistrement. La Société ne prend aucun engagement de publier des mises à jour de ces informations, excepté dans le cadre de toute obligation législative ou réglementaire qui lui serait applicable, et notamment le règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits en section 3 « *Facteurs de risques* » du Document d'enregistrement avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable sur les activités, les résultats, la situation financière ou les perspectives de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société à la date du Document d'enregistrement, pourraient également avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Lexique et tableaux de concordance

Un lexique définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence figure à la fin du Document d'enregistrement.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données exprimées en milliers ou en millions) et pourcentages présentés dans le Document d'enregistrement ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le Document d'enregistrement peuvent légèrement différer de ceux qui auraient été obtenus en additionnant les valeurs exactes (non arrondies) de ces données chiffrées.

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

1.1 Responsable du Document d'enregistrement

Monsieur Gilles Avenard, Président d'Acticor Biotech SAS.

1.2 Attestation de la personne responsable

« J'atteste que les informations contenues dans le Document d'enregistrement 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 27 septembre 2021

Gilles AVENARD

Président d'Acticor Biotech SAS

1.3 Responsable de l'information financière

Monsieur Eric Cohen, Directeur financier, Hôpital Cochin, Pépinière d'entreprise Paris Biotech Santé, 27 rue Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

798 483 285 RCS Paris

Téléphone : + 33 6 76 23 38 13

Courriel : eric.cohen@acticor-biotech.com

1.4 Rapports d'experts et déclarations d'intérêts

Aucun rapport attribué à une personne intervenant en qualité d'expert n'est inclus par référence dans le Document d'enregistrement.

1.5 Informations provenant de tiers

Aucune déclaration ou information provenant de tiers n'est incluse par référence dans le Document d'enregistrement.

1.6 Contrôle du Document d'enregistrement

Le Document d'enregistrement a été approuvé par l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF n'approuve ce Document d'enregistrement qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du Document d'enregistrement.

2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes

Commissaires aux comptes titulaires

Les commissaires aux comptes titulaires de la Société sont :

- Ernst & Young Audit, société par actions simplifiée, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, ayant son siège social situé Paris La Défense 1, 1-2 Place des Saisons, 92400 Courbevoie, immatriculée sous le numéro d'identification unique 344 366 315 R.C.S. Nanterre.

La société Ernst & Young Audit a été nommée par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 8 avril 2021 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale à tenir au cours de l'année 2027 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026.

- Lison Chouraki Audit, société par actions simplifiée, membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris, ayant son siège social situé 3 rue Anatole de la Forge, 75017 Paris, immatriculée sous le numéro d'identification unique 512 150 467 R.C.S. Paris.

La société Lison Chouraki Audit a été nommée par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 31 mars 2015 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2021 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, et a été renouvelée par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 5 mars 2021 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale à tenir au cours de l'année 2027 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026.

Commissaires aux comptes suppléants

Les commissaires aux comptes suppléants de la Société sont la société CAFIGEX, société à responsabilité limitée, actions simplifiée, membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris, ayant son siège social situé 1 rue de Chazelles, 75017 Paris, immatriculée sous le numéro d'identification unique 793 443 235 R.C.S. Paris.

La société CAFIGEX a été nommée par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 5 mars 2021 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale à tenir au cours de l'année 2027 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026, en remplacement de Monsieur Julien Herenberg, dont le mandat est arrivé à terme lors de l'approbation des comptes clos du 31 décembre 2020 et dont la nomination était initialement intervenue lors l'assemblée générale de la Société en date du 31 mars 2015.

2.2 Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Comme décrit à la section 2.1 ci-dessus, il a été procédé au remplacement de Monsieur Julien Herenberg, dont le mandat de commissaires aux comptes suppléant de la Société était arrivé à terme lors de l'approbation des comptes clos du 31 décembre 2020 et dont la nomination était initialement intervenue lors de l'assemblée générale de la Société en date du 31 mars 2015, par la société CAFIGEX, par décision de l'assemblée générale de la Société en date du 5 mars 2021.

Il n'y a pas d'autres contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés.

3 FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce son activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains peuvent échapper à son contrôle. La Société a procédé à une revue des risques qui, selon elle, à la date du Document d'enregistrement, sont susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, sur sa capacité à réaliser ses objectifs ou son développement. Les investisseurs sont invités à prendre en considération ces facteurs de risques importants, tels qu'indiqués dans la présente section, ainsi que l'ensemble des informations figurant dans le Document d'enregistrement, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée par la Société, à la date d'approbation du Document d'enregistrement, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent exister ou pourraient devenir des facteurs importants susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats ou la capacité à atteindre ses objectifs, la Société a cartographié les risques associés à son activité et les a regroupés en 4 catégories ne présentant pas de hiérarchie entre elles et en les classant au sein de chaque catégorie par ordre décroissant ou d'égale d'importance selon l'appréciation de la Société à la date d'approbation du Document d'enregistrement. Le tableau suivant résume les principaux facteurs de risque identifiés par la Société et indique, pour chacun d'eux, la probabilité de leur survenance ainsi que l'ampleur de leur impact négatif sur la Société à la date du Document d'enregistrement, en tenant compte des éventuelles actions et mesures de prévention et/ou de maîtrise mises en place par la Société à cette date. La probabilité de survenance est évaluée sur trois niveaux (« faible », « modérée » et « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif est évaluée sur quatre niveaux (« faible », « modéré », « élevé » et « critique »). Dans chacune de ces 4 catégories, les risques ont été répertoriés en fonction de cette classification, les risques avec la probabilité de survenance la plus élevée et l'impact négatif le plus élevé étant placés en premier. La survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur.

La présentation ci-après des facteurs de risque intègre la prise en compte de la pandémie de Covid-19 et de ses impacts.

Paragraphes du Document d'enregistrement	Intitulé du risque	Probabilité d'occurrence	Ampleur de l'impact négatif
3.1	Risques liés au développement et à la future commercialisation des produits candidats de la Société		
3.1.1	Les résultats des essais cliniques pourraient ne pas être satisfaisants, retardés, suspendus ou arrêtés et ne pas permettre le développement du candidat médicament et/ou la signature d'un partenariat industriel.	Élevée	Critique
3.1.2	La Société pourrait ne pas obtenir d'autorisation réglementaire pour la mise sur le marché son candidat médicament, glenzocimab, ou d'autorisation de commercialisation.	Élevée	Critique
3.1.3	Risque lié à la recherche d'un partenaire industriel permettant la distribution du produit une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue	Modérée	Modérée
3.1.4	Les marchés ciblés par la Société pourraient être in fine moins importants qu'envisagés.	Faible	Modérée

Paragraphes du Document d'enregistrement	Intitulé du risque	Probabilité d'occurrence	Ampleur de l'impact négatif
3.1.5	Le cadre légal et réglementaire en matière de prix et de remboursement des médicaments est de plus en plus évolutif.	Faible	Élevée
3.1.6	Le cadre légal et réglementaire général applicable à la Société pourrait évoluer défavorablement.	Faible	Modérée
3.2	Risques financiers		
3.2.1	Risque de liquidité. La Société affiche des pertes d'exploitation depuis sa création et estime que cette situation devrait perdurer.	Élevée	Critique
3.2.2	La Société étant une société biopharmaceutique dont aucun produit n'a encore obtenu une autorisation de mise sur le marché, l'absence de revenus pourrait rendre difficile l'évaluation de ses perspectives et de ses résultats financiers futurs.	Elevée	Elevée
3.2.3	Risques liés au Crédit Impôt Recherche (CIR)	Modérée	Modérée
3.3	Risques liés à l'organisation de la Société		
3.3.1	Risque de dépendance de la Société vis-à-vis de son unique produit en développement et susceptible d'être mis sur le marché.	Modérée	Elevée
3.3.2	La Société est exposée aux risques associés à sa forte dépendance aux sous-traitants de la Société intervenant dans la conduite de ses essais cliniques et la fabrication de son candidat médicament.	Modérée	Elevée
3.3.3	La Société est dépendante de son personnel clé et de ses dirigeants.	Modérée	Modérée
3.3.4	La Société fait face à un risque de non-alignement de CMS, partenaire industriel de la Société sur un territoire limité à une liste de pays en Asie (excluant le Japon et l'Inde), qui conduit un plan de développement différent de celui de la Société.	Faible	Modérée
3.4	Risques juridiques et liés à la propriété intellectuelle		
3.4.1	La Société pourrait ne pas obtenir une délivrance internationale de ses familles de brevets	Modérée	Élevée
3.4.2	Risques spécifiques liés à la violation des droits de propriété intellectuelle et risques liés à la contrefaçon médicamenteuse.	Modérée	Élevée
3.4.3	Les accords conclus par la Société pour protéger sa technologie, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient se révéler insuffisants.	Faible	Modérée

Paragraphes du Document d'enregistrement	Intitulé du risque	Probabilité d'occurrence	Ampleur de l'impact négatif
3.4.4	Risque lié à l'éventuelle mise en jeu de la responsabilité de la Société en cas de dommage généré par le glenzocimab.	Faible	Modérée

3.1 Risques liés au développement et à la future commercialisation du candidat médicament de la société

3.1.1 Les résultats des essais cliniques pourraient ne pas être satisfaisants, retardés, suspendus ou arrêtés et ne pas permettre le développement du candidat médicament et/ou la signature d'un partenariat industriel.

Les essais cliniques sont des études scientifiques organisées pour démontrer un effet thérapeutique : tolérance, efficacité clinique et bénéfice sur la qualité de vie.

Ces démonstrations s'appuient sur des critères rigoureux définis au démarrage de l'essai dans un protocole et se divisent en critères principaux et secondaires. Les protocoles sont soumis à des autorités compétentes telles que les agences réglementaires et les comités de protection des personnes. Les critères de réussite des essais cliniques font l'objet d'hypothèses qui s'appuient sur des calculs statistiques prédéfinis. A la fin d'un essai, l'analyse statistique des résultats permet de conclure sur le succès ou l'échec de l'étude.

Acticor Biotech réalise des essais dans des pathologies sévères à haut risque de décès avec un candidat médicament, le glenzocimab, qui n'a jamais été utilisé chez l'homme avant les essais cliniques menés par la Société. Il faut également noter que l'AVC est une pathologie dans laquelle il n'y a pas eu de nouveau médicament enregistré depuis près de vingt ans. De même, dans le COVID-19, la complexité et la nouveauté de la maladie rendent les développements de nouveaux médicaments complexes et difficilement prédictibles.

Par ailleurs, la capacité d'Acticor Biotech à mener à bien des essais cliniques dépend de plusieurs autres facteurs, notamment le rythme de recrutement des patients, les critères d'éligibilité, la taille de la population de patients éligibles, les éventuels effets indésirables et la concurrence avec d'autres essais cliniques menés sur des produits candidats développés par des sociétés concurrentes dont les moyens financiers peuvent notamment être supérieurs à ceux de la Société.

La survenance d'une épidémie peut de même rendre plus complexe, voire bloquer temporairement la conduite d'essais cliniques dans certains pays, ou perturber le recrutement s'il est impossible de le continuer dans des conditions normales et conformément à leur protocole. La pandémie de Covid-19 a ainsi eu un impact sur les activités et le développement clinique de glenzocimab. Les essais cliniques ont été retardés, du fait de la réorganisation hospitalière, de la difficulté d'accès aux urgences pour les patients et de la difficulté dans les visites de suivi des patients.

Enfin, le recrutement des patients dans des essais cliniques à la phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral est par nature complexe dans la mesure où elle intervient très peu de temps après l'accident vasculaire cérébral.

La Société a déjà achevé pour le glenzocimab, son candidat médicament, des essais précliniques et cliniques de Phase 1 pour définir les paramètres pharmacocinétiques, la tolérance et la sécurité d'emploi. L'utilisation du glenzocimab dans l'indication de l'AVC requiert des développements cliniques additionnels. Ceux-ci sont en cours dans le cadre d'un essai de phase 2 Actimis avec Glenzocimab dans l'indication de l'AVC ischémique aigu, dont les résultats sont prévus au premier trimestre 2022 et dans le cadre d'un essai de Phase 2/3 (essai Actisave) en Europe et aux Etats-Unis, dont le recrutement du premier patient est intervenu fin septembre 2021. Les résultats de l'essai de Phase 2 Garden avec Glenzocimab dans le Syndrome de détresse respiratoire lié au SRAS-Cov-2 (Covid 19), dont la fin du recrutement a été annoncé fin juillet 2021, sont également prévus au premier trimestre 2022.

Malgré des protocoles revus et acceptés par des experts des domaines considérés et des résultats encourageants des essais cliniques, Acticor Biotech ne peut garantir l'absence d'évènement indésirable inattendu qui pourrait

entraîner l'interruption du développement du candidat-médicament de la Société, ni que les résultats des essais précités (phase 2 Actimis avec Glenzocimab, phase 2/3 (essai Actisave), phase 2 Garden avec Glenzocimab) seront positifs et conduiront à l'obtention de la mise sur le marché du produit candidat et/ou au succès du développement du glenzocimab, son candidat médicament.

Mesures de gestion des risques : Pour réduire ces risques, la Société conçoit ses protocoles et ses plans d'analyses statistiques avec des experts cliniciens et statisticiens internationaux en se fondant sur la littérature scientifique la plus récente et le niveau de connaissance médicale le plus élevé. Elle met également en place un ensemble de procédures internes et plans cliniques permettant d'optimiser les aspects opérationnels et la communication dans ses essais. Par ailleurs, la Société peut être amenée à déployer des moyens supplémentaires pour recruter de nouveaux sites d'investigation, pour aider les CRO (*contract research organisations*) à visiter les sites d'investigation, pour motiver les cliniciens et leur personnel, voire pour faciliter le suivi des patients par des téléconsultations.

La Société a ainsi réussi à maintenir un taux de recrutement stable dans ses essais cliniques malgré la pandémie de Covid-19 grâce à une diversité géographique des sites d'investigation et une présence constante auprès des cliniciens.

Enfin, la Société évalue la balance bénéfique/risque de son candidat médicament grâce à la pharmacovigilance centralisée de toutes les études et des comités indépendants qui évaluent la tolérance à chaque étape. Elle ne peut néanmoins garantir le succès de développement de son produit unique.

3.1.2 La Société pourrait ne pas obtenir d'autorisation réglementaire pour la mise sur le marché de son candidat médicament, glenzocimab ou d'autorisation de commercialisation.

La Société a pour objectif d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de son candidat médicament glenzocimab en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis. Pour cela, Acticor Biotech devra :

- Déposer un dossier de demande d'autorisation comprenant une partie pharmaceutique, non clinique et clinique. Dans chacune de ces parties malgré la *compliance* aux « *guidelines* », Acticor Biotech ne peut garantir que l'autorité compétente ne demandera pas des compléments ou des études supplémentaires.
- Démontrer par plusieurs essais cliniques incluant de nombreux patients et dont les résultats restent incertains à ce jour, que le glenzocimab est bien toléré et efficace chez l'homme.

La capacité de la Société à obtenir une autorisation de mise sur le marché de son candidat médicament dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- Des résultats des essais cliniques (notamment Actisave phase 2/3) qui devront confirmer le bon profil de sécurité du glenzocimab et avoir la puissance statistique nécessaire pour démontrer l'efficacité dans les indications ciblées.
- L'annonce de résultats cliniques plus prometteurs ou l'enregistrement d'un ou plusieurs candidats médicaments concurrents avant le dépôt du dossier d'enregistrement du glenzocimab pourraient compromettre son autorisation de mise sur le marché et obliger Acticor Biotech à réaliser des études comparatives.
- L'évolution des recommandations et des critères principaux d'enregistrement dans la prise en charge des indications ciblées par glenzocimab par les autorités de santé.

Le candidat médicament de la Société étant basé sur une nouvelle cible d'intérêt thérapeutique, les exigences réglementaires applicables sur chaque territoire (i.e. Europe et Etats-Unis) sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes, par exemple, dans le nombre de patients traités ou le bénéfice attendu et pourraient ainsi entraîner des retards dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient notamment retarder l'initiation des essais cliniques si les études cliniques projetées n'étaient pas en conformité avec leurs recommandations. Les autorités pourraient également demander des études additionnelles pour compléter le dossier d'enregistrement.

De plus, Acticor Biotech pourrait choisir, ou les agences réglementaires pourraient lui imposer, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients y étaient exposés à des risques imprévus.

Enfin, après l'autorisation de mise sur le marché, aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays dans lesquelles la Société souhaiterait dans le futur obtenir une autorisation de mise sur le marché (Chine et Japon), la réglementation applicable et ses éventuelles évolutions sont susceptibles :

- de limiter les indications pour lesquelles la société serait autorisée à commercialiser son produit
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation du produit de la Société, l'arrêt de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus ;
- d'imposer des restrictions d'utilisation dans certaines populations ou dans certaines indications.

Mesures de gestion des risques : Ce risque dépend fondamentalement du résultat des essais cliniques précités (phase 2 Actimis avec Glenzocimab, phase 2/3 (essai Actisave), phase 2 Garden avec Glenzocimab). Pour réduire ce risque, la Société fait appel à du personnel qualifié et expérimenté dans le développement de produits pharmaceutiques innovants. La Société est également entourée d'un réseau d'experts et de consultants pour lui permettre d'élaborer une stratégie de développement conforme aux attentes réglementaires.

La Société fait également appel à des consultations régulières auprès des agences compétentes de santé, en France, aux Etats-Unis ainsi qu'auprès de l'Agence Européenne des Médicaments, pour valider la stratégie réglementaire et la feuille de route d'enregistrement de son candidat médicament.

3.1.3 Risque lié à la recherche d'un partenaire industriel permettant la distribution du produit candidat en cas d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché obtenue

La Société n'envisage pas de commercialiser directement son produit candidat et, recherchera, en cas d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de ce dernier, un groupe pharmaceutique chargé de la production et/ou de la commercialisation du produit.

Le succès de la commercialisation du produit dépendra donc d'une part de la signature effective d'un partenariat industriel avec un laboratoire pharmaceutique ainsi que des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce partenaire et sa capacité à vendre le produit.

Par ailleurs, en cas de défaillance du partenaire industriel ou de mésentente avec ce dernier, la Société pourrait ne pas être en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres partenaires à des conditions commercialement acceptables. Ceci pourrait avoir un effet défavorable sur les activités et la situation financière de la Société.

Mesures de gestion des risques : Afin de limiter la réalisation de ce risque, la Société a identifié plusieurs partenaires industriels en Europe et dans d'autres pays qui pourraient être potentiellement intéressés par la commercialisation du produit.

3.1.4 Les marchés ciblés par la Société pourraient être *in fine* moins importants qu'envisagés

Les résultats des essais cliniques pourraient être positifs seulement pour un sous-ensemble de patients atteints d'un AVC et de ce fait l'autorisation de mise sur le marché pourrait être restreinte à cette sous-population. Cela a notamment été le cas pour l'enregistrement de l'alteplase qui n'a reçu une autorisation de commercialisation que pour les patients traités dans les 4,5 heures suivant de début de l'AVC en Europe et dans les 3 heures aux Etats-Unis du fait du risque hémorragique de l'alteplase.

L'arrivée de nouveaux concurrents dans la même indication ou dans des indications connexes pourrait en tout état de cause significativement réduire le nombre de patients à traiter et la part de marché.

Un manque d'adhésion ou une adhésion insuffisante de la communauté médicale pourrait également avoir un effet négatif sur la commercialisation. L'adhésion de la communauté médicale dépendra de plusieurs facteurs dont :

- la tolérance et de l'efficacité de ses produits thérapeutiques telles que démontrées au cours des essais cliniques ;
- l'existence d'effets secondaires indésirables ;
- la commodité et de la facilité d'administration ;

- la disponibilité de traitements alternatifs ;
- la tarification du médicament commercialisé ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- l'obtention du soutien de leaders d'opinion externes reconnus (praticiens hospitaliers spécialistes de la pathologie concernée et reconnus par leurs pairs par leurs publications, leur participation à l'élaboration de « Guidelines » au niveau européen ou américain ou leur participation active dans des congrès médicaux ou scientifiques).

Mesures de gestion des risques : La Société a ciblé une indication thérapeutique pour laquelle il existe un vrai besoin et un marché identifié. En effet, il n'y a pas eu, dans le traitement pharmacologique de l'AVC en phase aiguë, de nouvelles thérapeutiques depuis l'altéplase traitement thrombolytique il y a une vingtaine d'années. Ce choix d'un marché « à potentiel » constitue une réponse au risque de réduction de la taille du marché de la Société.

La Société pourra également envisager la réalisation d'études cliniques complémentaires permettant d'élargir les indications. Ces nouvelles études pourraient faire intervenir un nombre important de patients et avoir un coût financier significatif.

L'adhésion de la communauté médicale est assurée par une communication médicale régulière par le biais de publications et participations à des congrès médicaux. La Société entretient également des rapports réguliers avec les investigateurs des études ACTIMIS et GARDEN afin de rester informée des besoins des praticiens.

3.1.5 Le cadre légal et réglementaire en matière de prix et de remboursement des médicaments est de plus en plus évolutif

Les conditions de fixation du prix de vente de remboursement des médicaments sont respectivement décidées, sur proposition des industriels, par les commissions et organismes publics compétents de chaque Etat ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, 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. Des politiques spécifiques pourraient être mises en place dans certains Etats, qui viendraient remettre en cause le prix de vente et/ou le niveau de remboursement du candidat médicament.

Compte tenu du bénéfice thérapeutique attendu et des conséquences économiques positives du fait de la diminution du nombre de patients dépendants ou avec un handicap, la Société envisage de proposer un prix en adéquation avec le bénéfice médical et sociétal rendu. Le candidat médicament développé par la Société cible des pathologies graves avec un impact sur la qualité de vie très important pour le patient. L'amélioration de la récupération et la diminution des séquelles liées à l'AVC ou au Covid-19 auront un impact non négligeable sur les dépenses de santé publique et assureront un coût de traitement satisfaisant pour la Société.

Ce risque ne se matérialisera que si la Société réussie les essais cliniques de phase 3 et obtient une autorisation de mise sur le marché du médicament phare.

Mesures de gestion des risques : Pour appréhender ce risque, des études de marché et médico-économiques sont réalisées régulièrement afin de vérifier l'adéquation de la proposition thérapeutique avec le service médical rendu.

3.1.6 Le cadre légal et réglementaire général pourrait évoluer défavorablement

Le contrôle, la fabrication et la vente du produit sont sujets à l'obtention et au maintien d'autorisations et certifications légales et réglementaires nécessaires à la commercialisation des médicaments. De fait, le produit candidat fait l'objet d'une réglementation stricte et en constante évolution. La réglementation applicable en la matière fait l'objet d'un descriptif plus détaillé à la section 9 du présent Document d'enregistrement.

Le respect de ce processus réglementaire peut se révéler long et coûteux et aucune garantie ne peut être donnée quant à l'obtention des autorisations requises pour de nouveaux produits ou des modifications de produits existants ou leur obtention dans un délai acceptable, ou quant au fait qu'une autorisation ne sera pas retirée à l'avenir ou sujette, postérieurement à son obtention, à d'importantes exigences d'études supplémentaires. À travers le monde, des pays ont adopté des conditions réglementaires plus exigeantes que par le passé, ce qui pourrait avoir comme

conséquence d'augmenter les délais existants et d'ajouter des incertitudes associés au lancement de produits, ainsi que d'augmenter les coûts cliniques et réglementaires associés à ces lancements.

Si l'autorisation de commercialisation du produit candidat de la Société était différée, refusée ou sujette à des exigences d'études supplémentaires importantes à celles requises, sa commercialisation pourrait être retardée dans les pays concernés, ou les marges sur les ventes de ces produits pourraient être affectées négativement par la hausse des coûts d'étude, chacun de ces risques pouvant avoir un effet défavorable important sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Le développement clinique et commercial du médicament de la Société requiert des relations de travail quotidiennes avec des professionnels de santé qui disposent des connaissances et de l'expérience indispensables à son développement. Ces professionnels contribuent à titre de chercheurs, consultants, formateurs ou inventeurs. De nouvelles lois, règlements ou autres développements relatifs à la prévention des conflits d'intérêts pourraient limiter la capacité de la Société (en sa qualité d'acteur de l'industrie pharmaceutique) à maintenir des liens forts avec ces professionnels ou l'empêcher de recevoir leurs conseils et contributions.

Mesures de gestion des risques : la Société se situe en amont de ces risques, mais possède un département assurant la veille réglementaire et un département qualité permettant d'anticiper et de traiter les procédures et audits qualités nécessaires à l'activité ainsi que de prévoir les risques.

3.2 Risques financiers

3.2.1 Risque de liquidité. La Société affiche des pertes d'exploitation depuis sa création et estime que cette situation devrait perdurer.

Depuis sa création en 2013, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Ces pertes reflètent à la fois l'importance des dépenses engagées en matière de recherche et développement et la faiblesse de ses revenus. La Société a généré des flux de trésorerie opérationnels consolidés négatifs jusqu'à ce jour. Les flux de trésorerie consolidés liés aux activités opérationnelles de la Société se sont élevés respectivement à (6 740) K€, (4 276) K€, et (5 475) K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 et à (2 879) K€ et (5 754) K€ pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021.

Une synthèse des dettes financières par échéance au 30 juin 2021 figure en 8.4.2 du Document d'enregistrement. Comme décrit en section 8.3.1.3, la Société a procédé en date du 16 septembre 2021 à l'émission d'obligations simples pour un montant de 5.940.000 euros, pour renforcer sa trésorerie.

La Société prévoit que ces pertes perdureront au cours des prochaines années, du moins jusqu'à la commercialisation de ses candidats-médicaments, en raison des investissements significatifs qu'exigent la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle de ses candidats-médicaments, les essais précliniques et cliniques, les activités administratives, les activités liées au développement de la propriété intellectuelle, ainsi que, le cas échéant, des accords de licence sur de nouveaux candidats-médicaments. La Société pourrait ne jamais développer de candidat-médicament propre à la commercialisation, ou ne pas réussir à trouver un partenaire pour la commercialisation de son candidat médicament, et de ce fait ne jamais devenir rentable.

La Société pourrait connaître de nouvelles pertes opérationnelles plus importantes que par le passé au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais cliniques pour poursuivre le développement de son candidat médicament, le glenzocimab, à la fois dans l'accident vasculaire cérébral mais également dans de nouvelles indications ;
- de la nécessité d'accompagner le lancement de nouveaux essais cliniques dans de nouveaux territoires ;
- de la nécessité de financer la montée en puissance de la production du glenzocimab à travers le lancement de nouveaux lots de production plus importants et de financer la mise en place l'outil de production adéquate chez son ou ses partenaires de production ;
- de la nécessité de se conformer aux exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits, le lancement de nouvelles études cliniques et l'obtention des autorisations nécessaires à sa commercialisation.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Au 30 décembre 2020 et au 30 juin 2021, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient respectivement à 7 587 K€ et à 8 794 K€.

A la date du Document d'enregistrement, compte tenu de ses ressources utilisées à ce jour ainsi que de celles utilisables et au regard de ses cash-flows prévisionnels, la Société estime disposer de ressources suffisantes pour financer ses opérations pour les 12 prochains mois à la date du Document d'enregistrement. La note 2.2.1 de l'annexe aux comptes établis pour la période de six mois au 30 juin 2021 insérée à la section 18.2 du Document d'enregistrement détaille l'information relative à l'absence de risque de liquidité pour les 12 prochains mois ainsi que les mesures envisagées au-delà de cet horizon. Le rapport d'audit des commissaires aux comptes relatif aux comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS et le rapport de revue limitée des commissaires aux comptes relatif aux comptes pour la période de six mois close les 30 juin 2020 et 2021 insérés à la section 18.3 du Document d'enregistrement comprennent une observation relative aux besoins de financement de la Société et qui renvoie aux notes 2.2.1 des annexes des comptes mentionnés ci-dessus.

Mesures de gestion des risques : Afin de couvrir les besoins futurs de trésorerie et de poursuivre ses efforts de développement, la Société prévoit l'admission de ses titres à la négociation sur le marché Euronext Growth de Paris.

En l'absence d'une telle levée de fonds, la Société serait amenée à revoir son plan de développement clinique et devrait rechercher des sources de financement alternatives.

Dans la mesure où la Société leverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires serait diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible pourrait par ailleurs comprendre des conditions restrictives d'utilisation et/ou l'existence de *covenants* spécifiques.

La réalisation de ce risque de liquidité pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

3.2.2 La Société étant une société biopharmaceutique dont aucun produit n'a encore obtenu une autorisation de mise sur le marché, l'absence de revenus pourrait rendre difficile l'évaluation de ses perspectives et de ses résultats financiers futurs.

Acticor Biotech est une société biopharmaceutique qui n'a pas d'historique d'exploitation ce qui ne lui permet pas d'évaluer précisément ses revenus futurs. Le développement de produits biopharmaceutiques est hautement spéculatif et comporte un degré important d'incertitude.

La capacité de la Société à évaluer avec précision ses résultats futurs ou ses perspectives commerciales est de même plus limitée que si elle avait une longue histoire d'exploitation ou des produits ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, la probabilité des succès de la Société doit être évaluée à la lumière des nombreux défis potentiels et des contingences auxquels une Société dont l'activité consiste à développer des médicaments à un stade précoce doit faire face et dont la plupart sont hors de son contrôle. La survenance de tout revers ou échec dans ce cadre pourrait nuire significativement aux activités et aux perspectives de la Société.

Mesures de gestion des risques : La Société a utilisé un modèle très conservateur dans l'évaluation du marché potentiel du produit tant sur le nombre de patients traités que sur les territoires ciblés et le coût de traitement.

3.2.3 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.

Les montants reçus par la Société au titre du CIR 2018 et du CIR 2019 se sont élevés respectivement à 351 K€ et 795 K€. Le montant reçu à la date du Document d'Enregistrement au titre du CIR 2020 s'élève à 1 390 K€.

La Société ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses, étant précisé que le droit de reprise de l'administration s'exerce jusqu'au terme de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale pour le calcul du crédit d'impôt. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

Mesures de gestion des risques : La Société se conforme à la réglementation en vigueur et à ses évolutions. Elle collecte mensuellement toutes les informations et dépenses liées à ses activités de R&D afin de déposer chaque année un dossier fidèle à l'ensemble de ses activités de développement. La Société s'entoure également de conseils propres à l'activité exercée dans les sociétés de biotechnologie. Par ailleurs, la Société, ayant ajusté les méthodes de calcul de ses dépenses éligibles au CIR en se fondant sur une jurisprudence récente et ne pouvant pas totalement exclure le risque de remise en cause de cette nouvelle méthode de calcul, a décidé de provisionner dans ses comptes un montant correspondant à la différence entre le montant du CIR résultant de la nouvelle méthode de calcul et le montant du CIR qui aurait résulté de la méthode de calcul utilisée antérieurement et de maintenir cette provision tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. Comme indiqué dans la section 2.5 et dans la note 2.11 – Provisions de l'annexe aux comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS insérée à la section 18.1 du Document d'Enregistrement, le montant total des provisions et des dépréciations relatives au CIR s'élève à 554 K€ à la clôture de l'exercice 2020.

3.3 Risques liés à l'organisation de la société

3.3.1 Risque de dépendance de la Société vis-à-vis de son unique produit en développement et susceptible d'être mis sur le marché

Le glenzocimab est à ce jour le seul produit candidat de la Société en phase de développement clinique, et la Société juge sa dépendance vis-à-vis du glenzocimab comme importante. La Société mène actuellement deux essais cliniques de phase 2 avec glenzocimab, le premier, dans l'AVC ischémique (ACTIMIS) et le second, dans les formes sévères de Covid-19 (GARDEN), dont les résultats sont attendus au premier trimestre 2022. La Société a également lancé un essai d'efficacité de phase 2/3 avec glenzocimab dans l'AVC ischémique (ACTISAVE) en Europe et aux Etats-Unis dont le recrutement du premier patient est intervenu en Europe fin septembre 2021, l'objectif de la Société étant d'obtenir un premier enregistrement de glenzocimab début 2027 dans cette indication. La Société ne peut garantir que les résultats de ces essais seront positifs. En cas de résultats négatifs, la Société ne pourra pas déposer un dossier de demande d'AMM pour son produit candidat principal dans cette indication.

La Société envisage également de démarrer au premier semestre 2022, d'une part, une étude de Phase 2 avec le glenzocimab pour évaluer la tolérance, l'efficacité et le mécanisme de l'inhibition de la GPVI plaquettaire en tant que traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST de l'électrocardiogramme (STEMI) (Etude LIBERATE) et, d'autre part, au quatrième trimestre 2022, une étude de Phase 2 exploratoire dans le traitement de patients avec embolie pulmonaire massive ou submassive traitée avec et sans Actilyse®. Les résultats de l'étude LIBERATE seraient attendus pour fin 2024 et ceux de l'étude de Phase 2 dans l'embolie pulmonaire juin 2024. La Société ne peut garantir que les résultats de ces études cliniques, si elles sont lancées, seront positifs.

Avant que la commercialisation de son unique produit candidat ne puisse générer des bénéfices, le glenzocimab requerra des développements cliniques et non-cliniques supplémentaires, des examens et autorisations réglementaires dans plusieurs juridictions, des investissements substantiels, un accès à une capacité de production suffisante et des efforts commerciaux significatifs. L'avenir de la Société est donc sous-tendu par la réussite du développement du glenzocimab. Si la Société ne parvient pas, à obtenir une AMM pour le glenzocimab et, in fine, à le commercialiser par l'intermédiaire d'un partenaire, si elle n'arrive pas, en parallèle, à diminuer sa dépendance vis-à-vis de celui-ci, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

Mesures de gestion des risques : La Société a fait le choix stratégique de privilégier le développement d'un candidat médicament unique, le glenzocimab, sur plusieurs indications majeures dans un marché mondial de premier plan. Dans le cas où la Société subirait un échec dans une indication, la Société estime que compte tenu du profil favorable de sécurité de son candidat médicament et sous réserve de sa confirmation dans les essais cliniques en cours et futurs, elle pourrait poursuivre d'autres recherches d'indications.

3.3.2 La Société est exposée aux risques associés à sa forte dépendance aux sous-traitants de la Société intervenant dans la conduite de ses essais cliniques et la fabrication de son candidat médicament

Pour ses développements, la Société fait appel à de nombreux sous-traitants pour la conduite de ses essais cliniques et la fabrication de son candidat médicament.

La dépendance vis-à-vis de sous-traitants peut exposer la Société à :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation des accords par ces tiers
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords.

Toute interruption de l'approvisionnement ou du service rendu par ses principaux fournisseurs et sous-traitants, pour quelque raison que ce soit, y compris notamment, en raison d'une incapacité à maintenir les autorisations réglementaires nécessaires ou à satisfaire les conditions de fabrication et de test, pourrait conduire à un retard ou un arrêt des essais cliniques de la Société, ce qui affecterait en conséquence le plan de développement de la Société.

Dans le cas d'une interruption d'approvisionnement de son candidat médicament, la Société pourrait ne pas trouver d'autres fournisseurs capables de fournir des produits et services en quantité et qualité suffisantes ou à un coût raisonnable. De plus, le changement de fabriquant nécessite de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société.

Mesures de gestion des risques : La Société pour réduire ce risque a mis en place des procédures de sélection, qualification des sous-traitants. Ces sous-traitants sont ensuite évalués périodiquement et des audits indépendants sont réalisés afin de confirmer leur statut qualifié et leur adéquation à réaliser les tâches déléguées. Une politique de sécurisation des sous-traitants par le biais de recherche de prestataires alternatifs a également été entreprise.

3.3.3 La Société est dépendante de son personnel clé et de ses dirigeants

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de son personnel pharmaceutique, scientifique et médical clé. La perte de leurs compétences pourrait altérer sa capacité à atteindre ses objectifs.

Son incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Le succès de la Société dépend également des membres de son équipe dirigeante et de son Directeur Général (Monsieur Gilles Avenard, qui sera Directeur Général à compter de sa nomination dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société et qui est actuellement Président de la Société organisée sous forme de société par actions simplifiée). L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes la priverait de leur savoir-faire, de leur expérience et de leurs capacités techniques et opérationnelles, que la Société pourrait ne pas être en mesure de remplacer.

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société entend recruter du personnel de direction, du personnel scientifique et médical et d'autres personnels afin de développer ses capacités opérationnelles pour les besoins de ses développements cliniques futurs. L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs.

Mesures de gestion des risques : Afin de minimiser ce risque sur le personnel clé, la Société a renforcé son équipe managériale par la nomination d'un Directeur Général et de deux Directeurs Généraux Délégués.

Une assurance homme-clé a été prise depuis la création de la Société.

Des réunions de direction et stratégiques régulières au sein de la Société assurent une bonne transmission des informations et problématiques et permettent d'assurer une continuité de l'activité.

Afin de gérer la croissance et d'assurer la réussite de l'intégration de ses nouveaux personnels au sein de la Société, celle-ci a développé des outils de management, propose une formation et une perspective d'évolution personnelle et professionnelle de ses collaborateurs.

Par ailleurs, la Société a mis en place une attribution de BSPCE et de BSA à ses salariés, consultants, et mandataires sociaux, soumis à des conditions de présence, afin de les fidéliser. Se référer aux sections 13.1.1.2 et 19.1.5 du Document d'enregistrement.

3.3.4 La Société fait face à un risque de non-alignement de CMS, partenaire industriel de la Société sur un territoire limité à une liste de pays en Asie (excluant le Japon et l'Inde), qui conduit un plan de développement différent de celui de la Société.

La Société a conclu en 2018 un accord de sous-licence avec la société chinoise CMS, au terme duquel CMS est ou sera responsable du développement et de l'enregistrement du produit sur les territoires considérés, situés en Asie. Cet accord fait l'objet d'une description détaillée à la section 20 du présent Document d'enregistrement.

La Société ne peut garantir que la stratégie de développement du partenaire soit alignée avec sa propre stratégie notamment si l'on considère la stratégie de développement clinique. Il pourrait en résulter des différences significatives dans les données pharmaceutiques, non cliniques et cliniques. Les conséquences de ces résultats discordants pourraient impacter la stratégie réglementaire de la Société.

Mesures de gestion des risques : La Société a prévu, en accord avec son partenaire, une coordination des études cliniques et non-cliniques afin de partager les informations et les résultats en vue de maximiser les synergies et les chances d'enregistrer le produit sur l'ensemble des territoires.

3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle

3.4.1 La Société pourrait ne pas obtenir une délivrance internationale de ses familles de brevet

La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine et limitée dans le temps. La stratégie adoptée en matière de propriété intellectuelle est décrite de manière plus détaillée à la section 5 (et notamment 5.10) du présent Document d'enregistrement.

Le succès commercial et la viabilité de la Société reposeront sur sa capacité à développer des produits et des technologies protégés par des brevets notamment en Europe, aux Etats-Unis et qui n'entrent pas en conflit avec des brevets déposés par des tiers. La stratégie actuelle de la Société et ses perspectives reposent notamment sur un portefeuille de brevets dont ceux relatifs au glenzocimab.

Par ailleurs, la Société entend poursuivre sa politique de protection de sa propriété intellectuelle en effectuant de nouveaux dépôts aux moments qu'elle jugera opportuns et susceptibles d'aboutir à la délivrance des demandes de brevet.

Toutefois, la Société est notamment exposée aux risques suivants concernant ses droits de propriété intellectuelle et il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer des inventions brevetables ce qui pourrait réduire significativement la valeur et la commercialisation de son produit ;
- la Société ne parvienne pas à protéger ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;
- les brevets de la Société soient contestés et considérés comme non valables ;
- les brevets de la Société ne permettent pas d'empêcher la délivrance de brevets à des tiers, portant sur des produits similaires ;
- la Société ne parvienne à faire respecter ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;

- la Société soit exposée à des demandes de tiers relatives à l'octroi de droits de licence ou d'une rémunération ou à une injonction restreignant l'utilisation de ses droits de propriété intellectuelle, que ces revendications soient fondées ou non ;
- l'étendue de la protection conférée par les droits de propriété intellectuelle de la Société soit insuffisante pour la protéger contre les contrefaçons ou la concurrence ou toute autre violation ;
- la Société doive faire face à des dépenses significatives en tentant de protéger ses droits de propriété intellectuelle et il ne peut être garanti que ces dépenses assurent à la Société d'obtenir gain de cause ou une réparation satisfaisante de son préjudice ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société soient interprétés de manière différente dans des pays différents ce qui pourrait diminuer la protection conférée par ces droits ;
- les droits de propriété intellectuelle de la Société puissent être ignorés ou non protégés dans les pays au sein desquels le droit de la propriété intellectuelle est moins développé ;
- les salariés de la Société, ses cocontractants, ses sous-traitants ou autres parties revendiquent des droits de propriété ou demandent une rémunération en contrepartie de la propriété intellectuelle à la création de laquelle ils auraient contribué et ce malgré les efforts de la Société de prendre les mesures nécessaires pour éviter un tel risque.

Etant donné l'importance des droits de propriété intellectuelle pour l'activité et la viabilité de la Société, la réalisation de l'un ou de plusieurs des risques cités ci-dessus 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.

Mesures de gestion des risques : Depuis sa création, la Société est accompagnée pour la gestion de son portefeuille de brevets par une société expérimentée dans la protection intellectuelle au plan international. Une veille sur les nouveaux brevets pouvant éventuellement limiter la portée de Brevets de la Société a été mise en place et la liberté d'exploitation est régulièrement contrôlée. Des réunions sont organisées régulièrement pour évaluer les nouveaux résultats issus de la recherche de la Société afin d'étendre la protection du glenzocimab ou de déposer de nouvelles demandes de brevet.

3.4.2 Risques spécifiques liés à la violation des droits de propriété intellectuelle et risques liés à la contrefaçon médicamenteuse

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à développer des produits ou technologies qui ne violent pas des brevets ou autres droits appartenant à des tiers. Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, et, inversement, sans que des tiers portent atteinte aux droits notamment de propriété intellectuelle de la Société ou de la propriété intellectuelle de ses partenaires et autres donneurs de licences nécessaires au développement et à l'exploitation des programmes de R&D de la Société.

La Société ne peut garantir :

- qu'il n'existe pas de brevets ou autres droits antérieurs notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissent en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de 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 ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une contestation ou d'une action en contrefaçon ou en responsabilité.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle qu'elle utilise, la Société pourrait être amenée à devoir cesser ou faire cesser de développer, vendre ou utiliser le produit qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée ;

Au jour de l'enregistrement du présent document d'enregistrement, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers ; cependant, si la Société venait à être confrontée à l'une de ces situations, cela aurait un impact négatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement

Mesures de gestion des risques : Depuis sa création, la Société est accompagnée pour la gestion de son portefeuille de brevets, sa marque et son nom de domaine, par une société expérimentée dans la protection intellectuelle au plan international. Une veille sur les nouveaux brevets pouvant éventuellement limiter la portée de Brevets de la Société a été mise en place et la liberté d'exploitation est régulièrement contrôlée. Une veille sur la marque est également en place.

Des réunions sont organisées régulièrement pour évaluer les nouveaux résultats issus de la recherche de la société afin d'étendre la protection du glenzocimab ou de déposer de nouvelles demandes de brevet.

Afin de limiter le risque de contrefaçons, la Société fait fabriquer son candidat médicament dans des structures aptes à protéger la confidentialité du procédé, des contrats de confidentialité sont instaurés avec tous prestataires avant le début des services. La logistique de transport est effectuée par des prestataires qualifiés qui assurent aussi une bonne maîtrise des produits lors de leur transit par le biais de scellés.

3.4.3 Les accords conclus par la Société pour protéger sa technologie, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient se révéler insuffisants

En plus de ses droits de propriété intellectuelle brevetés ou brevetables, la Société détient des technologies, procédés, savoir-faire, expertises ou encore données confidentiels non brevetables et/ou non brevetés. Dans le cadre de contrats de collaboration ou d'accords de confidentialité conclus entre la Société et des chercheurs d'institutions universitaires, d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, certaines de ces informations confidentielles, en particulier des données concernant les produits et candidats-médicaments de la Société, peuvent être confiées à ces cocontractants afin, notamment, de permettre la conduite de certaines études cliniques.

Si la Société ou ses cocontractants ne parvenaient pas à maintenir la confidentialité de ces informations à l'égard des tiers ou à obtenir une réparation satisfaisante de son préjudice en cas de violation des accords précités, cela 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.

Mesures de gestion des risques : Afin de limiter ce risque, la Société met en place avec chaque partenaire ou prestataire consulté des contrats de confidentialité robustes visant à encadrer les échanges et empêcher la divulgation des données sensibles pour la Société. Les contrats importants pour le développement de la Société sont revus systématiquement par un cabinet d'avocat experts dans le domaine de la santé et la protection du savoir-faire de ses clients.

3.4.4 Risque lié à l'éventuelle mise en jeu de la responsabilité de la Société en cas de dommage généré par le glenzocimab

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique ou de l'exploitation commerciale de son produit, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement du produit thérapeutique testé et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ce produit.

Des effets éventuellement indésirables et des contre-indications pourraient en effet être identifiés pour l'administration du produit. Par ailleurs, le déclenchement ou l'aggravation de pathologies ou affections préexistantes ou non, que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier, pourraient retarder, voire interrompre le développement ou la commercialisation du produit concerné.

Des poursuites judiciaires, y compris le cas échéant de nature pénale, pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers qui viendrait à commercialiser son produit. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de

ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue.

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

Mesures de gestion des risques : Afin de se prémunir contre ce risque, la Société met en place une politique d'assurance de ses essais cliniques qu'elle estime être conforme aux exigences des pays dans lesquels les essais sont conduits. Par ailleurs la Société suit les recommandations en matière de pharmacovigilance telles que définies par les bonnes pratiques cliniques et de pharmacovigilance. La Société prendrait les mesures de vigilance nécessaires en cas d'effets indésirables liés au glenzocimab constatés lors de ses essais cliniques.

4 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de l'émetteur

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Acticor Biotech.

4.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société, identifiant d'entité juridique (LEI)

La Société est immatriculée au Registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 798 483 285.

Le code NAF de la Société est le 7219Z (Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles).

L'identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société est le 969500K433EK1G89EV95.

4.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 26 novembre 2013 pour une durée de 99 ans s'achevant le 25 novembre 2112, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

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

À la date du Document d'enregistrement, la Société est une société par actions simplifiée de droit français qui a été constituée aux termes d'un acte sous seing privé en date du 7 novembre 2013.

L'assemblée générale des associés de la Société se réunira le 4 octobre 2021 préalablement à l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme et d'adapter en conséquence ses statuts, avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

Le siège social de la Société est situé 46 rue Henri Huchard, Batiment INSERM U698HP Bichat, 75877 Paris Cedex, France. L'adresse du Responsable de l'information financière Monsieur Eric Cohen est Hôpital Cochin, Pépinière d'entreprise Paris Biotech Santé, 27 rue Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 6 76 23 38 13

Adresse courriel : contact@acticor-biotech.com

Site Internet : <https://acticor-biotech.com>

Il est précisé que les informations figurant sur le site web ne font pas partie du Document d'enregistrement, sauf si ces informations y sont incorporées par référence.

5 APERCU DES ACTIVITES



5.1 Présentation synthétique

Acticor Biotech est une société biopharmaceutique au stade clinique (issue de l'INSERM sur les travaux des fondateurs scientifiques Martine Jandrot-Perrus et Philippe Billiald) développant un médicament innovant pour le traitement de la phase aiguë de l'Accident Vasculaire Cérébral (« AVC ») ischémique et d'autres maladies thrombotiques, sans risque hémorragique associé.

L'AVC est l'une des principales causes de décès dans le monde avec plus de 5,5 millions de décès dans le monde² et l'une des premières causes d'invalidité chez l'adulte³. Six mois après la survenue de l'AVC, 55,9% des patients sont soit décédés, soit invalides, taux porté à 61% après un an⁴. Parmi ceux qui survivent avec un handicap, les patients les plus atteints requièrent une assistance permanente pour les gestes de la vie quotidienne.

L'AVC ischémique, qui représente entre 80 % et 85 % de tous les cas d'AVC⁵, est la conséquence de l'obstruction d'une artère cérébrale par un caillot. L'objectif essentiel des traitements pour les patients subissant un AVC ischémique est de restaurer rapidement le flux sanguin pour récupérer le tissu cérébral qui n'est pas encore endommagé. Plus le cerveau est privé d'oxygène et de nutriments longtemps, plus le risque de dommages permanents au cerveau est élevé⁶.

Actuellement, le seul médicament actif approuvé est l'alteplase (commercialisé sous le nom Activase® par Genentech et Actilyse® par Boehringer Ingelheim), un traitement dit thrombolytique ayant pour fonction de dissoudre le caillot, qui doit être administré au patient dans les 3 heures (Enregistrement aux Etats-Unis) ou 4,5 heures (Enregistrement en Europe) suivant l'apparition des symptômes en raison des risques hémorragiques associés. L'alteplase n'opère une recanalisation complète que dans 38% des cas. Depuis 2015, plusieurs essais cliniques et méta-analyses ont validé scientifiquement l'utilisation de la thrombectomie mécanique endovasculaire (à l'aide d'un cathéter monté dans l'artère cérébrale bouchée) pour retirer physiquement le caillot. Sa réalisation n'est néanmoins applicable qu'à 5 à 10% des patients atteints d'un AVC ischémique, l'utilisation de cette voie thérapeutique étant limitée par le type et la localisation du thrombus (diamètre de l'artère), mais aussi par l'accès à des services hospitaliers spécialisés possédant un équipement de neuro-imagerie approprié et un personnel qualifié. En sus des traitements par alteplase et par thrombectomie mécanique endovasculaire, les agents antiagrégant plaquettaires constituent la prévention secondaire, à savoir la prévention du risque de récurrence. Le traitement par les antiagrégants plaquettaires et, en particulier l'aspirine, n'est pas recommandé pendant les premières heures, en particulier en raison du risque hémorragique.

Il existe donc toujours un besoin médical important non satisfait d'un médicament susceptible d'exercer un effet antithrombotique dans les premières heures en association avec la thrombolyse et/ou la thrombectomie afin d'en améliorer l'efficacité, de prévenir les récurrences, sans augmenter le risque hémorragique.

² Philip B Gorelick, "The Global Burden of Stroke: Persistent and Disabling.," *Lancet Neurology* (May 2019).

³ Valery L Feigin, Bo Norrving, and George A Mensah, "Global Burden of Stroke.," *Circulation Research* (February 3, 2017).

⁴ Fernando Lanas and Pamela Seron, "Facing the Stroke Burden Worldwide.," *The Lancet. Global Health* (March 2021).

⁵ GBD 2016 Stroke Collaborators, "Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.," *Lancet Neurology* (May 2019).

⁶ Jeffrey L Saver, "Time Is Brain--Quantified.," *Stroke* (2006).

Acticor Biotech concentre ses efforts sur le développement de son médicament, le glenzocimab, dans l'AVC ischémique. Le glenzocimab est un fragment d'anticorps monoclonal (« **Fab** »), un antithrombotique sans risque hémorragique qui inhibe une glycoprotéine plaquettaire, à savoir, la glycoprotéine VI (ou « **GPVI** »). Les plaquettes sont les cellules sanguines qui sont impliquées précocement dans l'arrêt d'un saignement (hémostase physiologique) ou, au plan pathologique, dans l'obstruction anormale d'un vaisseau (la thrombose). Le glenzocimab représente un avantage important en comparaison des thérapeutiques actuelles puisqu'il a pour vocation d'être administré par voie intraveineuse en perfusion de 6 heures pour couvrir la phase aiguë de l'AVC (c'est-à-dire les premières heures après la survenue de l'AVC). Le développement du glenzocimab est aujourd'hui envisagé en association avec l'alteplase avec ou sans thrombectomie mécanique chez les patients victimes d'un AVC ischémique dans les 0 à 4,5 heures après l'apparition des premiers symptômes. A terme, après l'obtention de l'approbation réglementaire de l'association du glenzocimab avec les traitements de la phase initiale de l'AVC, la Société pourrait également envisager son développement clinique dans le traitement de la phase post-aiguë (c'est-à-dire de 6h à 24h après l'apparition des symptômes) pour laquelle aucun traitement pharmacologique n'est actuellement approuvé.

La Société mène actuellement un essai clinique de phase 2 avec glenzocimab dans l'AVC ischémique (« **ACTIMIS** ») dont les résultats sont attendus au premier trimestre 2022. La Société a également lancé avec glenzocimab dans cette indication un essai d'efficacité de phase 2/3 (ACTISAVE) en Europe et aux Etats-Unis (dont le recrutement du premier patient est intervenu en Europe fin septembre 2021). L'objectif de la Société est d'obtenir un premier enregistrement de glenzocimab début 2027 dans l'AVC. En parallèle, un autre essai clinique financé par l'Agence Nationale de Recherche (« **ANR** ») dans l'AVC, en combinaison avec la thrombectomie et dont le promoteur est l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (« **APHP** »), va débiter fin 2021.

La Société étend également son programme de développement clinique à d'autres indications : dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pour lequel un essai clinique de Phase 2 avec glenzocimab est actuellement mené pour des patients atteints de SDRA lié au SRAS-Cov-2 (Covid 19) dont les résultats sont attendus au premier trimestre 2022, ainsi que dans l'infarctus du myocarde pour laquelle le lancement d'essais cliniques est envisagé au cours du premier semestre 2022 et l'embolie pulmonaire pour laquelle le lancement d'essais cliniques est envisagé fin 2022. Par ailleurs, la Société développe, en partenariat avec l'INSERM, une signature génomique précoce de l'AVC avec pour objectif de réaliser un test d'urgence « au lit du patient » (*Point of Care*), qui permettrait le diagnostic immédiat et la mise en route du traitement sans attendre l'imagerie.

La stratégie de la Société consiste à développer son candidat médicament unique sur plusieurs indications majeures et à rechercher un ou plusieurs partenaires pharmaceutiques susceptibles d'assurer sa commercialisation.

Le tableau ci-dessous récapitule les prix, nominations et récompenses obtenues par la Société depuis sa création en 2013.

Prix/Nomination	Année	Descriptif du prix
<i>Lauréat du Concours Mondial de l'Innovation phase 1</i>	2015	Ce concours est organisé par BPIFrance pour les entreprises innovantes françaises. La phase 1 est dédiée à l'amorçage et se traduit par l'octroi de subventions aux lauréats.
<i>Lauréat du 16ème Tremplin des Entreprises – Sénat</i>	2016	Co-organisé par le Sénat et l'ESSEC depuis 1999, Tremplin Entreprises est un concours national pour les entreprises innovantes à la recherche de financement dans les catégories Énergies, matériaux et composants, Internet et services et Sciences de la Vie.
<i>Lauréat du Concours Mondial de l'Innovation phase 2</i>	2017	Ce concours est organisé par BPIFrance pour les entreprises innovantes françaises. La phase 2 vise à couvrir les travaux de R&D nécessaires au développement d'un produit.
<i>Lauréat du Seal of Excellence (European Commission - Horizon 2020)</i>	2018	Le Seal of Excellence Certificate est un label de qualité attribué par la Commission Européenne dans le cadre de son programme de financement de la recherche et de l'innovation jusqu'en 2027 visant à favoriser l'obtention de financements alternatifs. Les projets bénéficiant du label sont ceux pour lesquels un financement n'a pu être attribué en raison de limites budgétaires mais dont la

		Commission Européenne souhaite reconnaître la valeur pour favoriser le financement des projets par d'autres entités en prenant en compte l'évaluation réalisée par la Commission Européenne.
<i>Lauréat du Trophée de l'entrepreneur en Biotech</i>	2018	Les Trophées de l'Entrepreneur en Santé®, remis par France Biotech chaque année, ont pour vocation de récompenser des entrepreneurs et dirigeants de la HealthTech française.
<i>Lauréat du Concours Mondial de l'Innovation phase 3</i>	2020	Ce concours est organisé par BPIFrance pour les entreprises innovantes françaises. La phase 3 couvre la période de développement et d'accès au marché.
<i>Obtention du label French Tech 120</i>	2020	Le French Tech Next40/120 offre un accompagnement annuel (obtenu en 2020) conçu pour les <i>scale-ups</i> françaises en capacité de devenir des leaders technologiques de rang mondial.
<i>Lauréat du Concours I-NOV</i>	2021	L'appel à projets « Concours d'innovation - i-Nov » est un dispositif de soutien financé par le Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) français qui a pour vocation de sélectionner des projets d'innovation à fort potentiel pour l'économie française.
<i>Nomination au Prix Galien USA MedStartUp</i>	2021	Le prix décerné par Business France et la fondation Galien a pour objectif de favoriser la reconnaissance à l'international de l'expertise et de l'innovation des acteurs français du secteur de la santé humaine. Il sera remis au lauréat, parmi les trois nominés, à New York le 28 octobre 2021.

5.2 Présentation de l'activité d'Acticor Biotech

5.2.1 Le glenzocimab : un candidat médicament unique pour plusieurs indications majeures

Le candidat médicament développé par la Société, le glenzocimab, est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (un anticorps monoclonal est un produit biotechnologique obtenu en cultures cellulaires à partir de la séquence génétique de l'anticorps recherché) issu de la recherche de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) qui inhibe une glycoprotéine plaquettaire, à savoir, la glycoprotéine VI.

Le glenzocimab est un antithrombotique « *first in class* », c'est-à-dire un nouveau médicament avec un mécanisme d'action jamais utilisé auparavant.

Le traitement d'urgence de l'AVC : un besoin important non satisfait

L'AVC peut prendre deux formes, l'AVC ischémique (80 à 85% des cas)⁷, qui est la conséquence de l'obstruction d'une artère cérébrale par un thrombus qui s'est formé sur place ou qui a migré (on parle alors d'embol), et l'AVC hémorragique (15% à 20% des cas), qui est provoqué par un saignement dans le cerveau. L'une des principales causes de l'AVC ischémique est la fibrillation auriculaire (FA) qui est un trouble du rythme cardiaque extrêmement fréquent dont l'incidence et la prévalence sont rapidement croissantes avec l'âge (environ 750.000 patients en France sont atteints de FA⁸). Dans les deux cas d'AVC, la conséquence est une souffrance cérébrale pouvant conduire à des déficits neurologiques sévères et à un handicap. L'AVC ischémique peut également se transformer en hémorragie cérébrale spontanément ou du fait des traitements utilisés.

Acticor Biotech concentre ses efforts sur le développement de glenzocimab dans l'AVC ischémique en raison des propriétés intrinsèques de la cible (voir chapitre sur la GPVI) et du risque de saignement intracérébral dans cette

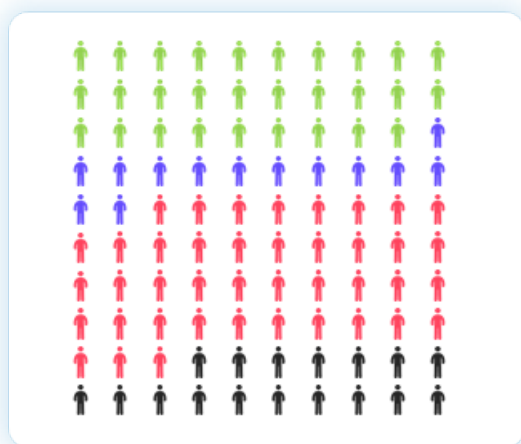
⁷ GBD 2016 Stroke Collaborators, "Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.," *Lancet Neurology* (May 2019).

⁸ Académie Nationale de Médecine (Mai 2011).


pathologie. Le médicament développé est un antithrombotique dénué de risque hémorragique parce que l'inhibition de la GPVI ne provoque pas de saignement contrairement à l'inhibition des autres glycoprotéines plaquettaires ou des autres cibles plaquettaires.


L'AVC est la seconde cause de décès dans le monde avec plus de 5,5 millions de décès annuels⁹ et l'une des premières causes d'invalidité chez l'adulte¹⁰. Six mois après la survenue de l'AVC, 55,9% des patients sont soit décédés, soit invalides, taux porté à 61% après un an¹¹. Les conséquences de l'AVC ont un impact sociétal majeur: la charge économique annuelle totale de l'AVC représentée à titre principal par les dépenses de santé, les soins de prise en charge et la perte de productivité était estimée respectivement à 60 milliards d'euros en 2017 en Europe¹² et à 103,5 milliards US \$ en 2016 aux Etats-Unis¹³. Le coût des traitements directs de l'AVC ne représente aujourd'hui qu'une très faible portion de ces dépenses car il existe peu de traitements disponibles.

Le schéma ci-dessous illustre les conséquences d'un AVC en l'absence de traitement : 58% de patients ont un handicap sévère ou décèdent, 13% gardent un handicap léger et 29% ne gardent aucune séquelle.



 Vie normale (mRS 0-1)

 Handicap modéré (mRS 2)

 Handicap sévère (mRS 3-5) - dépendance

 Décès (mRS 6)

Les limitations des traitements actuels de l'AVC ischémique

Le traitement de l'AVC ischémique repose sur la prise en charge rapide du patient dans un service hospitalier spécialisé (Unité NeuroVasculaire – « UNV » ou *Stroke Center* dans les pays anglo-saxons). Lors de la survenue d'un AVC, chaque minute compte et, pour cette raison, la reconnaissance des signes de l'AVC par le public est un sujet majeur d'éducation sanitaire dans un très grand nombre de pays.

A l'arrivée dans une UNV, une imagerie est pratiquée (scanner ou imagerie par résonnance magnétique – IRM) afin d'établir un diagnostic différentiel entre AVC ischémique et AVC hémorragique. Le traitement standard

⁹ Philip B Gorelick, "The Global Burden of Stroke: Persistent and Disabling.," *Lancet Neurology* (May 2019).

¹⁰ Valery L Feigin, Bo Norrving, and George A Mensah, "Global Burden of Stroke.," *Circulation Research* (February 3, 2017).

¹¹ Fernando Lanás and Pamela Seron, "Facing the Stroke Burden Worldwide.," *The Lancet. Global Health* (March 2021).

¹² Ramon Luengo-Fernandez et al., "Economic Burden of Stroke across Europe: A Population-Based Cost Analysis.," *European Stroke Journal* (March 2020).

¹³ Tarun Girotra et al., "A Contemporary and Comprehensive Analysis of the Costs of Stroke in the United States.," *Journal of the Neurological Sciences* (March 15, 2020).

précoce de l'AVC ischémique repose aujourd'hui sur l'administration par perfusion intraveineuse d'un médicament (alteplase), visant à réaliser une thrombolyse (*intravenous thrombolysis* ou « **IVT** »), c'est-à-dire dissoudre le thrombus, qui doit être réalisée dans les 3 heures (Etats Unis) à 4,5 heures (Europe) après le premier symptôme¹⁴. Au-delà de cette « fenêtre thérapeutique » le risque d'hémorragie cérébrale augmente et les bénéfices de la thrombolyse diminuent¹⁵. Ce risque hémorragique explique, en grande partie, les nombreux échecs rencontrés depuis plus de 20 ans dans la mise au point de nouveaux traitements pharmacologiques contre l'AVC.

Depuis 2014, lorsque le vaisseau est accessible, il peut être utilisé une technique de désobstruction à l'aide d'un cathéter, la thrombectomie mécanique endovasculaire (*Mechanical Thrombectomy* (MT) ou *endovascular thrombectomy* (EVT)). Cette technique, qui est l'équivalent de ce qui est fait dans l'infarctus du myocarde, peut être mise en œuvre seule ou en combinaison avec l'administration de l'alteplase.

Le déploiement d'unités mobiles (ambulances) dédiées au traitement de l'AVC (*Mobile Stroke Units* ou MSU) dans certains pays (en particulier États-Unis, Norvège, Royaume-Uni et Allemagne), vise à réaliser l'imagerie du cerveau plus rapidement afin d'administrer l'alteplase dans la première heure et d'en augmenter l'efficacité.

Malgré ces progrès, très limités par comparaison avec ceux réalisés au cours des 30 dernières années pour le traitement d'autres pathologies comme l'infarctus du myocarde, on estime que ces deux options thérapeutiques, seules ou combinées, ne donnent, au maximum, que 50% de résultats satisfaisants 90 jours après l'épisode initial de l'AVC¹⁶. La moitié des patients victimes d'un AVC va donc conserver des séquelles.

En sus des traitements par alteplase et par thrombectomie, les agents antiagrégants plaquettaires constituent la prévention secondaire, à savoir la prévention du risque de récurrence. Le traitement par les antiagrégants plaquettaires et, en particulier l'aspirine, n'est pas recommandé pendant les 12 premières heures, en particulier en raison du risque hémorragique. Chez les patients traités par l'alteplase, l'aspirine n'est donnée que 24 heures après la survenance de l'accident initial¹⁷.

Il existe donc aujourd'hui un besoin médical, sociétal et économique important non satisfait de développer un médicament susceptible d'améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients dans les premières heures d'un AVC et de prévenir les récurrences, sans augmenter le risque hémorragique.

La GlycoProtéine VI (GPVI) : la protéine cible de glenzocimab

Les plaquettes sont des cellules sanguines sans noyau qui sont formées dans la moelle osseuse et qui jouent un rôle précoce dans l'arrêt du saignement qui constitue l'hémostase et la coagulation. Ces cellules s'activent dans des conditions physiologiques (pour arrêter un saignement – hémostase physiologique) et de façon pathologique en intervenant dans l'obstruction d'un vaisseau sanguin (artère ou veine - thrombose). A leur surface, il existe des glycoprotéines qui sont des récepteurs à certains stimuli extérieurs ; ces glycoprotéines servent à les activer dans certaines conditions.

La GPVI est le principal récepteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire induites par le collagène (constituant des vaisseaux) et la fibrine polymérisée (constituant des caillots et des thrombi)¹⁸. Elle est donc impliquée dans la formation, le maintien et la récurrence du thrombus. Contrairement aux autres glycoprotéines plaquettaires, la GPVI ne joue qu'un rôle mineur dans l'hémostase physiologique¹⁹. Lors d'un saignement, la

¹⁴ Jonathan Emberson et al., "Effect of Treatment Delay, Age, and Stroke Severity on the Effects of Intravenous Thrombolysis with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomised Trials.," *The Lancet* (November 29, 2014).

¹⁵ Eivind Berge et al., "European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke.," *European Stroke Journal* (March 2021).

¹⁶ Craig S Anderson et al., "Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke.," *The New England Journal of Medicine* (June 16, 2016).

¹⁷ Peter M Rothwell et al., "Effects of Aspirin on Risk and Severity of Early Recurrent Stroke after Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke: Time-Course Analysis of Randomised Trials.," *The Lancet* (July 23, 2016).

¹⁸ M Jandrot-Perrus et al., "Cloning, Characterization, and Functional Studies of Human and Mouse Glycoprotein VI: A Platelet-Specific Collagen Receptor from the Immunoglobulin Superfamily.," *Blood* (September 2000).

¹⁹ Augusto Martins Lima et al., "From Patients to Platelets and Back Again: Pharmacological Approaches to Glycoprotein VI, a Thrilling Antithrombotic Target with Minor Bleeding Risks.," *Thrombosis and Haemostasis* (November 2019).

GPVI n'est pas engagée et son inhibition ne va pas provoquer d'hémorragie ni empêcher l'arrêt du saignement, qui pourraient, dans le cas contraire, transformer l'AVC ischémique en un AVC hémorragique²⁰.

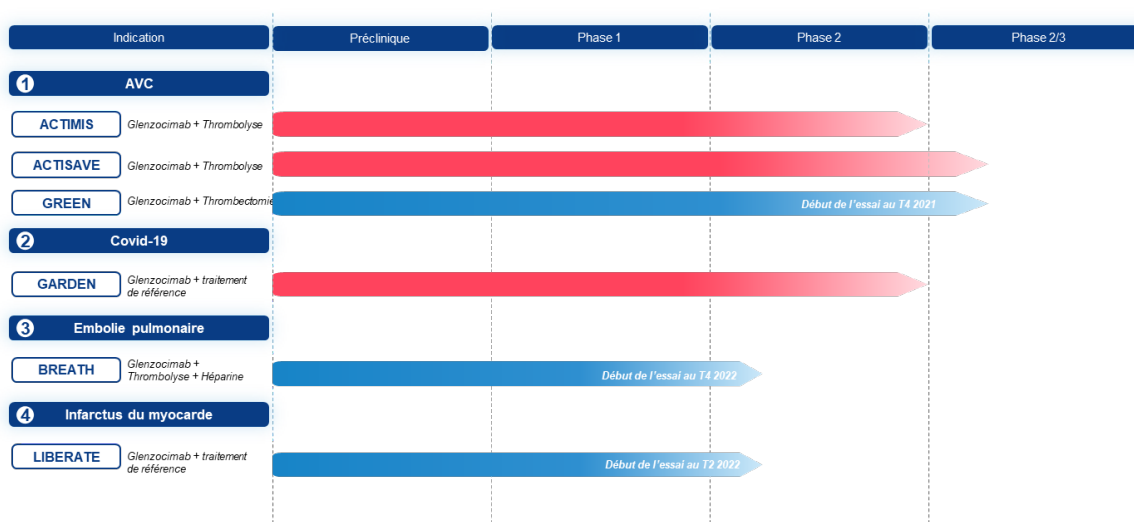
C'est cette particularité qui a conduit Acticor Biotech à concentrer ses efforts de recherche et de développement sur l'inhibition de cette cible dans l'indication de l'AVC, pathologie dans laquelle le risque de saignement intracérébral ne permet pas d'utiliser les médicaments déjà connus tels que les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants.

Les développements menés par la Société depuis sa création ont permis de confirmer le profil de tolérance et de sécurité favorable du glenzocimab (absence d'allongement du temps de saignement qui mesure le risque hémorragique), d'abord chez l'animal, puis chez les volontaires sains²¹ et, plus récemment, chez les patients comme l'ont montré les résultats de la première partie de l'étude ACTIMIS (phase 1b) avec le glenzocimab dans l'étude ACTIMIS achevée en octobre 2020.

Étapes de développement du glenzocimab

Le portefeuille d'essais cliniques de la Société dans l'AVC, en cours de réalisation et de préparation, est présenté ci-dessous :

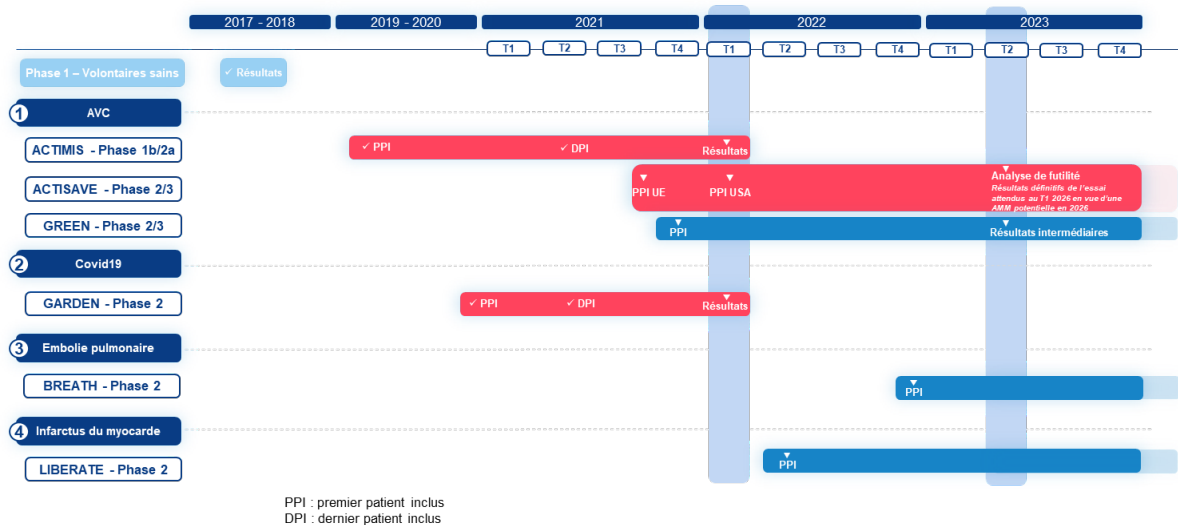
Portefeuille d'indications avec glenzocimab Deux programmes en phases 2/3 d'enregistrement



²⁰ M Zahid et al., "The Future of Glycoprotein VI as an Antithrombotic Target.," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2012).

²¹ Christine Voors-Pette et al., "Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT017, an Antiplatelet GPVI (Glycoprotein VI) Fab.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (May 2019).

Des étapes importantes attendues dès le T1 2022



5.2.2 Organisation et actionnariat de la Société

La Société est dirigée par une équipe expérimentée dans le développement de sociétés de biotechnologies et de médicaments innovants dans des pathologies majeures. Sa direction est assurée par le Docteur Gilles Avenard (Directeur Général, à compter de sa nomination dans le cadre de la restructuration de la gouvernance et actuellement Président), le Docteur Yannick Pletan (Directeur Général délégué) et Sophie Binay (Directeur Général délégué). La Société, dont le siège social est à Paris, comprend aujourd'hui 25 collaborateurs (dont 4 consultants).

L'équipe de la Société, composée de 25 personnes, en France et aux États-Unis, est volontairement concentrée sur les activités clés de développement pharmaceutique, préclinique, clinique et réglementaire. Elle s'appuie également sur un réseau d'experts, de partenaires et de sous-traitants (CROs, CDMOs et consultants) pour compléter et renforcer ses compétences internes.

La Société privilégie à cet effet le recrutement de personnes expérimentées et le recours à des sous-traitants spécialisés dans le développement de médicaments dont l'expérience leur permet de se concentrer sur l'objectif de démonstration de la tolérance et de l'efficacité de glenzocimab. De même, les aspects de recherche ont été limités à plusieurs collaborations académiques et l'ensemble des partenaires et consultants ont été sélectionnés sur la base de leur aptitude à suivre les priorités fixées par la Société.

La Société entend maintenir son organisation actuelle pour poursuivre le développement du glenzocimab dans le but de démontrer son efficacité dans un essai de phase 2/3 (ACTISAVE) dans l'AVC ischémique, initié en Europe et aux Etats-Unis, et dont le recrutement du premier patient est intervenu en Europe fin septembre 2021. L'objectif principal de cet essai sera la réduction du nombre de patients avec un handicap sévère et l'augmentation du nombre de patients sans séquelles à 3 mois.

Pour financer son développement, la Société a réuni autour d'elle des investisseurs internationaux qui lui ont permis de lever jusqu'à présent environ 31,9 millions d'euros en fonds propres. Ces investisseurs comprennent des fonds spécialistes européens de la biotechnologie tels que Newton BioCapital, Go Capital et Karista, l'association de recherche médicale ARMESA, un spécialiste du financement participatif Anaxago, un fonds d'investissement Coréen Mirae Global Asset Management ainsi que deux fonds d'investissements chinois, CMS Venture et A&B (HK) Limited. La Société a bénéficié du soutien financier de la société pharmaceutique italienne Mediolanum farmaceutici, devenue actionnaire de la Société en juin 2021, pour un montant cumulé de 8,3 millions d'euros. Elle a également bénéficié de financements non-dilutifs de la part du gouvernement français pour un montant de 8 millions d'euros.

5.2.3 La stratégie d'Acticor Biotech : le choix du développement d'un produit unique pour plusieurs indications et d'une recherche de partenaires pour sa commercialisation future

La Société a fait le choix stratégique de privilégier le développement d'un candidat médicament unique, le glenzocimab, sur plusieurs indications majeures dans un marché mondial de premier plan et de rechercher un ou plusieurs partenaires pharmaceutiques susceptibles d'assurer la commercialisation.

L'accident vasculaire cérébral (AVC), a été choisi comme première indication par la Société parce qu'il s'agit d'un besoin médical non satisfait dont l'incidence globale augmente au plan mondial du fait du vieillissement de la population. Face à l'absence d'émergence de nouveaux traitements médicamenteux au cours des dernières décennies, qui s'explique par le risque de saignement intra-cérébral des classes connues de médicaments, Acticor Biotech a fait le choix, en s'appuyant sur le potentiel antithrombotique et non hémorragique de son produit de se focaliser sur cette indication.

De plus, la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans la plupart des pays est organisée dans des services hospitaliers hautement spécialisés et répertoriés géographiquement de telle façon que les patients ne passent pas par les urgences générales. Dans ce contexte, la Société estime que le nombre limité de prescripteurs, qui sont des centres d'excellence spécialisés dans le traitement de l'AVC travaillant en réseau, ainsi que l'existence de recommandations internationales homogènes permettra de faciliter l'accès au marché du glenzocimab dès lors qu'il aura montré son efficacité.

Les autres pathologies thrombotiques aiguës, telles que l'embolie pulmonaire et l'infarctus du myocarde ou encore le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pour lequel un essai clinique de Phase 2 avec glenzocimab est actuellement mené pour des patients atteints de SDRA lié au SRAS-Cov-2 (COVID-19), représentent des extensions d'indication pour le produit. Compte tenu du mode d'administration du produit en perfusion intraveineuse, la Société n'envisage toutefois pas à ce stade, sans nouveau développement, de viser des marchés chroniques ou celui de la prévention.

5.2.4 Les avantages compétitifs d'Acticor Biotech

Acticor Biotech estime que son potentiel de leadership dans le traitement de l'AVC ischémique aigu et d'autres maladies thrombotiques est notamment basé sur les avantages compétitifs suivants :

- **Le glenzocimab a le potentiel d'offrir une réponse thérapeutique à un besoin actuel non satisfait important dans l'AVC et les maladies thrombotiques.** Le candidat médicament glenzocimab, produit « first in class » antithrombotique sans risque hémorragique, pourrait être un médicament spécialement adapté aux situations d'urgences, telles que l'accident vasculaire cérébral ou l'embolie pulmonaire pour lesquels les traitements existants n'offrent une réponse que partiellement satisfaisante, notamment en raison du risque hémorragique qui y est associé. Une perfusion intraveineuse de 6 heures du glenzocimab permettra de couvrir au moins les 12 premières heures après l'évènement ischémique, avant que d'autres traitements puissent être prescrits pour prévenir les récurrences, l'aggravation ou les complications.
- **Le choix d'un positionnement du glenzocimab dans l'AVC en combinaison avec la thrombolyse et la thrombectomie qui renforce l'amélioration de la prise en charge des patients.** La Société a fait le choix d'un positionnement du glenzocimab en combinaison avec la thrombolyse (avec l'alteplase) et la thrombectomie. Cette stratégie s'inscrit dans une évolution récente qui combine en particulier une meilleure reconnaissance des symptômes au niveau de la population, des avancées technologiques en termes d'imagerie, la mise au point de véhicules de transport des patients équipés d'imagerie permettant un diagnostic rapide, une administration des traitements médicamenteux précoce ainsi qu'un accès croissant à la thrombectomie.
- **Des premiers résultats cliniques encourageants pour le glenzocimab ont montré un profil de sécurité favorable.** Le stade d'avancement du produit, en particulier clinique mais également pharmaceutique et préclinique a permis de franchir les étapes précoces du développement et de faisabilité et ainsi de diminuer les risques d'échec. Le glenzocimab a été administré à plus de 158 patients et volontaires sains dans les trois essais réalisés à ce jour et, dans l'essai Actimis 2a en cours, a été bien toléré, en particulier s'agissant du risque clé qu'est le risque hémorragique pour les maladies thrombotiques. Son profil de sécurité s'est montré favorable.

- **Une équipe expérimentée dans le développement de produits biopharmaceutiques.** L'équipe interne de la Société de 21 salariés et 4 consultants est totalement dédiée à l'objectif de démonstration d'efficacité et de préparation du produit pour un partenaire pharmaceutique et un enregistrement. Ses dirigeants disposent d'une grande expérience dans le développement de produits biopharmaceutiques ainsi que dans la gestion des sous-traitants associés aux étapes de leur développement. Cette expérience et l'organisation interne et externe mise en œuvre par la Société lui a permis en moins de 7 ans de passer d'un anticorps murin (de souris) de laboratoire à un candidat médicament reconnu par les principales agences réglementaires et ayant confirmé, au travers de 3 études cliniques chez l'homme, son profil de sécurité et de tolérance, en particulier sur l'absence de risque hémorragique.

5.3 La découverte d'une nouvelle cible prometteuse : la GPVI

Le glenzocimab d'Acticor Biotech se différencie des autres médicaments antiagrégants plaquettaires en ciblant une protéine spécifique, la GPVI, qui a été identifiée comme une cible thérapeutique prometteuse pour une thérapie anti thrombotique sûre et efficace²².

La GPVI est en effet un récepteur majeur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, un composant principal des vaisseaux exposé après la rupture des plaques d'athérosclérose²³ et par la fibrine polymérisée, le constituant majeur des caillots et des thrombi, et le fibrinogène, une protéine soluble précurseur de la fibrine²⁴.

Contrairement aux agents antiplaquettaires qui entraînent un risque hémorragique, l'inhibition de la GPVI est sans effet sur la capacité des plaquettes à assurer une hémostase normale.

5.3.1 La GPVI, le récepteur des plaquettes au collagène, au fibrinogène et à la fibrine polymérisée

La GPVI (ou glycoprotéine VI) est une glycoprotéine membranaire plaquettaire qui est exprimée uniquement au niveau des plaquettes. L'activation de cette protéine à la surface des plaquettes déclenche l'agrégation plaquettaire, le recrutement de plaquettes supplémentaires et entraîne une activité qui favorise la coagulation²⁵.

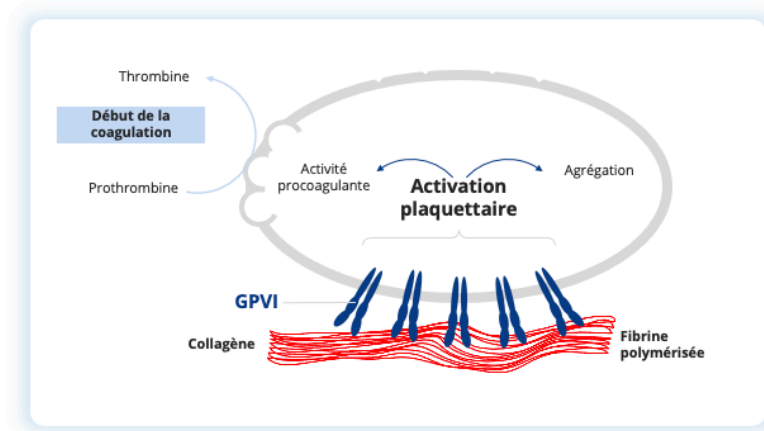
²² M Zahid et al., "The Future of Glycoprotein VI as an Antithrombotic Target.," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2012); Nigel Mackman et al., "Therapeutic Strategies for Thrombosis: New Targets and Approaches.," *Nature Reviews. Drug Discovery* (May 2020).

²³ Isuru Induruwa, Stephanie M Jung, and Elizabeth A Warburton, "Beyond Antiplatelets: The Role of Glycoprotein VI in Ischemic Stroke.," *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society* (August 2016).

²⁴ Elmina Mammadova-Bach et al., "Platelet Glycoprotein VI Binds to Polymerized Fibrin and Promotes Thrombin Generation.," *Blood* (July 30, 2015); Pierre H Mangin et al., "Immobilized Fibrinogen Activates Human Platelets through Glycoprotein VI.," *Haematologica* (May 2018).

²⁵ M Jandrot-Perrus et al., "Cloning, Characterization, and Functional Studies of Human and Mouse Glycoprotein VI: A Platelet-Specific Collagen Receptor from the Immunoglobulin Superfamily.," *Blood* (September 2000).

La Glycoprotéine VI (GPVI) : principal récepteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire à la fibrine polymérisée et au collagène



- L'activation de la GPVI sur la surface des plaquettes favorise l'agrégation plaquettaire, le recrutement de plaquettes additionnelles, et entraîne une activité pro coagulante

- Rôle mineur dans l'hémostase :
 - la GPVI n'est pas impliquée dans l'arrêt du saignement
 - son inhibition n'entraîne pas de risque de saignement

Sources : Jamasbi et al. JACC 2015 ; Jamasbi et al. JACC Basic Trans Sci 2016 ; Mammadova-Bach et al. Blood 2015 ; Pachei et al. ATVB 2016 ; Horii et al. Blood 2006

La GPVI a d'abord été reconnue comme un récepteur de l'activation plaquettaire par le collagène^{libid} puis par la fibrine polymérisée. Dans les vaisseaux sains, le collagène est présent dans les couches sous-endothéliales de la paroi vasculaire et n'est pas en contact avec le sang. En cas de thrombose constituée, inhiber la GPVI va bloquer l'agrégation plaquettaire sur le thrombus (fibrine polymérisée) et ainsi favoriser sa lyse, diminuer la formation d'agrégats en aval de la lésion, et empêcher la ré-obstruction immédiate du vaisseau.

5.3.2 La GPVI n'est pas impliquée dans l'hémostase physiologique

Un déficit génétique ou acquis en GPVI a été identifié chez quelques patients qui présentent au plus une légère tendance aux saignements légers suggérant qu'un déficit isolé en GPVI n'entraîne pas de saignements sévères²⁶. Un nombre croissant de sujets dépourvus de GPVI et n'ayant pas de symptômes a été mis en évidence par des études génétiques. Ces résultats ont été confirmés dans des modèles animaux expérimentaux. A la suite de ces observations, il a été confirmé que la GPVI n'était pas impliquée directement dans l'arrêt d'un saignement (hémostase physiologique).

C'est l'ensemble de ces résultats qui a ouvert la voie thérapeutique choisie par Acticor Biotech de développer un médicament anti thrombotique inhibant la GPVI, en particulier dans l'AVC.

5.4 Le candidat médicament d'Acticor Biotech pour inhiber la GPVI : le glenzocimab

5.4.1 La genèse du glenzocimab

Acticor Biotech concentre aujourd'hui son activité sur le développement de son candidat médicament « first in class », le glenzocimab, un agent antithrombotique efficace sans risque hémorragique.

Le glenzocimab est un fragment d'anticorps monoclonal (Fab) humanisé spécifiquement dirigé contre la GPVI.

Le développement du glenzocimab a été initié à partir de travaux réalisés par Martine Jandrot Perrus à l'INSERM (U1148 – Hôpital Bichat – Paris) démontrant qu'un fragment d'anticorps monoclonal de souris (9O12) ciblant

²⁶ Peng Jiang and Martine Jandrot-Perrus, "New Advances in Treating Thrombotic Diseases: GPVI as a Platelet Drug Target.," *Drug Discovery Today* (September 2014); Augusto Martins Lima et al., "From Patients to Platelets and Back Again: Pharmacological Approaches to Glycoprotein VI, a Thrilling Antithrombotic Target with Minor Bleeding Risks.," *Thrombosis and Haemostasis* (November 2019).

spécifiquement la protéine plaquettaire GPVI humaine, avait des propriétés antithrombotiques majeures et ne présentait pas de risque de saignement accru²⁷.

L'anticorps monoclonal de souris 9O12, satisfaisait à tous les critères requis en termes de spécificité, de sélectivité, d'affinité et de propriétés inhibitrices. Cependant, l'immunogénicité potentielle des anticorps d'origine murine est un obstacle majeur à l'administration chez l'homme.

La Société a conçu et sélectionné un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (ACT017), le glenzocimab, avec une forte spécificité et affinité pour sa cible, la GPVI, et qui remplit tous les critères requis pour des développements cliniques ultérieurs²⁸.

Une réponse potentielle pour le traitement de la phase aigüe de l'AVC ischémique

Le glenzocimab est un agent antithrombotique efficace sans risque hémorragique ce qui représente un avantage considérable en comparaison des thérapeutiques actuelles. Il a pour vocation d'être administré par voie intraveineuse en perfusion de 6 heures pour couvrir la phase aigüe de l'AVC. Le développement clinique du glenzocimab est aujourd'hui envisagé en association avec l'altéplase avec ou sans thrombectomie mécanique chez les patients victimes d'un AVC ischémique aigu dans les 0 à 4,5 heures après l'apparition des symptômes.

A terme, après l'obtention de l'approbation réglementaire de l'association du glenzocimab avec les traitements de la phase initiale de l'AVC (0-4,5h), la Société pourrait également envisager son développement clinique dans le traitement de la phase post-aigüe (c'est-à-dire de 6 à 12 heures après l'apparition des symptômes) pour laquelle aucun traitement pharmacologique n'est actuellement approuvé.

Une réponse potentielle pour le traitement du SDRA chez les patients infectés par le Covid-19

Depuis 2020, l'action du glenzocimab est également étudiée par la Société dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) chez les patients infectés par le SARS-Cov-2 (COVID-19). L'objectif est de limiter la contribution des plaquettes à l'inflammation pulmonaire incontrôlée et prévenir les complications en aval dues à des conditions pro-thrombotiques sans induire de saignement indésirable. Il a également été montré que les souris n'exprimant pas la GPVI étaient protégées dans un modèle de fibrose pulmonaire.

Le bénéfice potentiel de l'inhibition de l'activation plaquettaire chez les patients infectés par le SARS-Cov-2 a en effet, été suggéré par (i) la fréquence élevée thromboses (embolies pulmonaires, AVC et thromboses d'autres territoires), (ii) une inflammation incontrôlée chez les patients gravement infectés, (iii) des marqueurs élevés de l'activation plaquettaire²⁹.

5.4.2 Études pharmacologiques et non cliniques du glenzocimab

La GPVI est une glycoprotéine membranaire dont l'expression est restreinte à la lignée plaquettaire. Elle n'est présente sur aucune autre cellule et dans aucun autre organe, ce qui prévient le risque d'effets indésirables « off-target » puisque le glenzocimab va se fixer exclusivement sur sa cible, les plaquettes sanguines.

5.4.2.1 Études réalisées avec le « parent » du glenzocimab : le « fragment d'anticorps monoclonal

²⁷ C Lecut et al., "Human Platelet Glycoprotein VI Function Is Antagonized by Monoclonal Antibody-Derived Fab Fragments.," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2003).

²⁸ Kristell Lebozec et al., "Design, Development and Characterization of ACT017, a Humanized Fab That Blocks Platelet's Glycoprotein VI Function without Causing Bleeding Risks.," *MAbs* (June 9, 2017).

²⁹ Behnood Bikdeli et al., "COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review.," *Journal of the American College of Cardiology* (June 16, 2020); Sharon E. Fox et al., "Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans," *MedRxiv*, April 10, 2020; Bhanu Kanth Manne et al., "Platelet Gene Expression and Function in Patients with COVID-19.," *Blood* (September 10, 2020); James D McFadyen, Hannah Stevens, and Karlheinz Peter, "The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications.," *Circulation Research* (July 31, 2020); Leo Nicolai et al., "Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy.," *Circulation* (September 22, 2020).

Depuis la première publication en 2003, rapportant les propriétés d'un anticorps monoclonal de souris dirigé contre le domaine extracellulaire de la hGPVI (GPVI humaine), le fragment d'anticorps monoclonal 9O12³⁰, de nombreuses études et publications scientifiques ont décrit l'activité *in vitro* et *in vivo* (chez l'animal) de cet anticorps à l'origine du glenzocimab.

Des modèles *in vitro* ont été développés, notamment par l'INSERM, pour caractériser les propriétés du fragment d'anticorps monoclonal 9O12. Dans un modèle de test *in vitro*, le fragment d'anticorps monoclonal 9O12 inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène sur les plaquettes humaines de façon dose-dépendante³¹. De plus, dans des conditions *in vitro* de flux artériel, le fragment d'anticorps monoclonal 9O12 inhibe l'adhésion des plaquettes et empêche la formation de thrombus³². Les mêmes auteurs ont également démontré que le fragment d'anticorps monoclonal 9O12 inhibe l'activité procoagulante des plaquettes humaines stimulées par le collagène ainsi que l'interaction plaquettaire médiée par la GPVI avec la fibrine³³. De plus, le 9O12 inhibe l'adhésion des plaquettes, la formation d'agrégats sur les plaques d'athérome³⁴.

Plusieurs espèces animales ont été évaluées dans des études non cliniques mais seuls un modèle de souris transgénique exprimant la GPVI humaine et le singe *Cynomolgus* ont été identifiés comme des modèles animaux pertinents, du fait de la spécificité d'espèces.

Le modèle de souris transgénique exprimant la GPVI humaine a été développé en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Clinique de la Souris (Illkirch, France). L'objectif du développement de ce modèle murin était de disposer d'un outil préclinique pour évaluer le rôle de la GPVI humaine (hGPVI) dans divers modèles de thrombose et de cribler des composés anti-GPVI. Les souris ainsi humanisées pour exprimer la GPVI humaine sont viables et fertiles et ne présentent aucune anomalie hématologique. Environ 3700 copies de GPVI humaine ont été détectées à la surface des plaquettes. L'agrégation plaquettaire, la fixation du fibrinogène et l'exposition à la P-sélectine ne sont pas altérées en réponse à divers agonistes (molécules interagissant avec un récepteur membranaire et activant celui-ci).³⁵

In vitro, le 9O12 se lie aux plaquettes des souris hGPVI et inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et les peptides liés au collagène.

Le 9O12 a été dans un premier temps administré aux souris hGPVI pour évaluer ses effets *ex vivo*. La liaison aux plaquettes a été confirmée par cytométrie en flux et était maximale 30 minutes après l'injection. Le sang total collecté 30 minutes après l'injection montre une diminution de 71% de la formation d'agrégats plaquettaires lors de la perfusion sur du collagène. L'administration à l'animal ne montre aucun effet sur la numération plaquettaire et l'expression de la GPVI ni sur le temps de saignement. D'autre part, les souris hGPVI sont protégées contre la thrombo-embolie létale induite par un mélange collagène-adrénaline. De plus, dans un modèle de thrombose artérielle, l'administration du fragment d'anticorps monoclonal 9O12 réduit la croissance des thrombus.

Les singes *Cynomolgus* présentent un degré élevé de similitude génétique avec les humains et plus particulièrement pour la GPVI. C'est donc un modèle pertinent pour évaluer la pharmacologie d'agents dirigés contre la GPVI. C'est ainsi, qu'il a été démontré par l'équipe de Ohlmann en 2008, que chez le singe *Cynomolgus*,

³⁰ C Lecut et al., "Human Platelet Glycoprotein VI Function Is Antagonized by Monoclonal Antibody-Derived Fab Fragments," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2003).

³¹ C Lecut et al., "Human Platelet Glycoprotein VI Function Is Antagonized by Monoclonal Antibody-Derived Fab Fragments," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2003).

³² Christelle Lecut et al., "Principal Role of Glycoprotein VI in Alpha2beta1 and AlphaIIb beta3 Activation during Collagen-Induced Thrombus Formation," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (September 2004); C Lecut et al., "Human Platelet Glycoprotein VI Function Is Antagonized by Monoclonal Antibody-Derived Fab Fragments," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2003).

³³ Christelle Lecut et al., "Fibrillar Type I Collagens Enhance Platelet-Dependent Thrombin Generation via Glycoprotein VI with Direct Support of Alpha2beta1 but Not AlphaIIb beta3 Integrin," *Thrombosis and Haemostasis* (July 2005); Elmina Mammadova-Bach et al., "Platelet Glycoprotein VI Binds to Polymerized Fibrin and Promotes Thrombin Generation," *Blood* (July 30, 2015).

³⁴ Judith M E M Cosmans et al., "Contribution of Platelet Glycoprotein VI to the Thrombogenic Effect of Collagens in Fibrous Atherosclerotic Lesions," *Atherosclerosis* (July 2005).

³⁵ Pierre Henri Mangin et al., "A Humanized Glycoprotein VI (GPVI) Mouse Model to Assess the Antithrombotic Efficacies of Anti-GPVI Agents," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (April 2012).

l'agrégation plaquettaire induite par le collagène est sélectivement et totalement inhibée 30 min après une injection unique du fragment d'anticorps monoclonal 9O12. La formation de thrombus sur le collagène dans le sang total circulant est retardée et diminuée, et la génération de thrombine induite par le collagène ou induite par un facteur tissulaire dans le plasma riche en plaquettes est également fortement inhibée³⁶.

L'ensemble de ces résultats ont confirmé le potentiel thérapeutique de l'inhibition de la GPVI, en montrant la capacité du fragment d'anticorps monoclonal 9O12 à perturber l'interaction de la GPVI avec le collagène et la fibrine et à inhiber l'activation et l'agrégation des plaquettes, sans impact sur les saignements dans des modèles murins et simiens³⁷.

A l'issue de ces travaux, le fragment d'anticorps monoclonal 9O12 a été entièrement humanisé par Acticor Biotech pour permettre son développement clinique³⁸ et le fragment d'anticorps monoclonal ACT017 désigné plus tard par la Dénomination Commune Internationale (DCI) « glenzocimab » a été choisi comme candidat médicament.

5.4.2.2 Etudes de pharmacologie non clinique réalisées avec le glenzocimab

L'ensemble du développement non clinique de glenzocimab a été réalisé par Acticor Biotech. Dans ces études, le glenzocimab a montré des caractéristiques pharmacologiques similaires à celles du fragment d'anticorps monoclonal 9O12.

Il a été notamment démontré par Acticor Biotech, que le glenzocimab inhibe de manière dose-dépendante l'agrégation ex-vivo des plaquettes humaines au collagène³⁹. Dans divers modèles de micro fluidique et *in vivo* chez l'animal, il a également été démontré que le glenzocimab, seul ou associé à l'altéplase, inhibe la formation et la croissance du thrombus et favorise la désagrégation préformée du thrombus⁴⁰.

En l'absence de modèle reconnu représentatif d'AVC ischémique humain chez la souris ou le singe Cynomolgus, les études pharmacologiques réalisées par Acticor Biotech ont porté principalement sur la mesure de l'inhibition *ex vivo* de l'agrégation plaquettaire déclenchée par le collagène ainsi que d'autres paramètres plaquettaires (tels que nombre de plaquettes ou le temps de saignement) et sur sa bonne tolérance.

Testé dans des modèles animaux de thrombose aigue, le glenzocimab montre une très bonne tolérance et un effet direct sur la reperfusion vasculaire, chez la souris, et sur la taille de l'infarctus cérébral cortical chez le singe (Di Meglio et al., Rapport interne ACTICOR).

Les études conduites chez le singe Cynomolgus ont permis de définir :

- le schéma d'administration du glenzocimab et la dose pharmacologique efficace : il s'agit d'une perfusion intraveineuse (IV) de 6 heures de glenzocimab à 8 mg/kg en deux phases successives : une dose de charge de 2 mg/kg perfusée pendant 15 minutes, et une phase d'entretien consistant en la perfusion de la dose restante de 6 mg/kg pendant 5,45 heures.
- le profil de tolérance : aucun signe clinique, aucun saignement ni allongement du temps de saignement n'a été observé chez les animaux traités à la dose pharmacologique (8mg/kg) seule ou en association avec l'altéplase.

³⁶ P Ohlmann et al., "Ex Vivo Inhibition of Thrombus Formation by an Anti-Glycoprotein VI Fab Fragment in Non-Human Primates without Modification of Glycoprotein VI Expression.," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (June 2008).

³⁷ M Zahid et al., "The Future of Glycoprotein VI as an Antithrombotic Target.," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2012); Pierre Henri Mangin et al., "A Humanized Glycoprotein VI (GPVI) Mouse Model to Assess the Antithrombotic Efficacies of Anti-GPVI Agents.," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (April 2012); Peng Jiang and Martine Jandrot-Perrus, "New Advances in Treating Thrombotic Diseases: GPVI as a Platelet Drug Target.," *Drug Discovery Today* (September 2014).

³⁸ Kristell Lebozec et al., "Design, Development and Characterization of ACT017, a Humanized Fab That Blocks Platelet's Glycoprotein VI Function without Causing Bleeding Risks.," *MAbs* (June 9, 2017).

³⁹ Kristell Lebozec et al., "Design, Development and Characterization of ACT017, a Humanized Fab That Blocks Platelet's Glycoprotein VI Function without Causing Bleeding Risks.," *MAbs* (June 9, 2017).

⁴⁰ Stéphane Loyau et al., "Microfluidic Modeling of Thrombolysis.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (November 2018); Muhammad Usman Ahmed et al., "Pharmacological Blockade of Glycoprotein VI Promotes Thrombus Disaggregation in the Absence of Thrombin.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (September 2020).

- l'effet du glenzocimab sur la réduction de la taille de l'infarctus cérébral cortical dans un modèle de lésion artérielle cérébrale photo-induite.

Les principales conclusions des études pharmacologiques menées à ce jour avec le glenzocimab sont présentées ci-dessous.

5.5 Tableau présentant les principales conclusions des études pharmacologiques menées à ce jour avec le glenzocimab

Etude	Objectifs	Principales conclusions
<i>Etudes in vitro</i>		
ACT-IS-001	Capacité du glenzocimab à se lier aux plaquettes humaines par cytométrie de flux	La saturation des plaquettes est obtenue pour des concentrations de glenzocimab de 2,5 à 5 µg/mL (50 à 100 nM) ⁴¹ .
ACT-IS-004	Inhibition <i>in vitro</i> de l'agrégation des plaquettes humaines induite par le collagène	In vitro le glenzocimab inhibe totalement l'agrégation plaquettaire induite par le collagène pour des concentrations supérieures ou égales à 5 µg/mL ^{Ibid lebozec} .
ACT-IS-010	Déstabilisation des thrombi plaquettaires <i>in vitro</i>	Des études <i>in vitro</i> sur agrégats de plaquettes par microscopie électronique à balayage et des études pharmacologiques utilisant des agonistes et des inhibiteurs plaquettaires solubles ont montré que l'effet du glenzocimab sur la désagrégation des plaquettes passe par sa capacité à bloquer l'activation induite par la GPVI. Cela indique également que l'activation de la GPVI dans un thrombus est durable et joue un rôle important dans la stabilité du thrombus. D'autre part, l'absence de désagrégation induite par le glenzocimab dans les thrombus de 2 patients afibrinogéniques suggère que le rôle de la GPVI nécessite une interaction avec le fibrinogène. Enfin, la désagrégation plaquettaire des thrombi riches en fibrine est également été favorisée par le glenzocimab en association avec le r-tPA (activateur tissulaire recombinant du plasminogène). Ces travaux identifient un rôle méconnu de la GPVI dans le maintien de la stabilité du thrombus et suggèrent que le ciblage de la GPVI par le glenzocimab pourrait favoriser la désagrégation du thrombus chez les patients ⁴² .
<i>Etudes In vivo (souris)</i>		
2019-RED01	Effet du glenzocimab en combinaison avec le rtPA et/ou l'héparine sur le temps de saignement chez les souris hGPVI	Cette étude montre que les souris hGPVI traitées par l'héparine, le rtPA ou le glenzocimab seul ou en combinaison ne présentent pas d'augmentation du temps de saignement de la queue ou du volume sanguin.

⁴¹ Kristell Lebozec et al., "Design, Development and Characterization of ACT017, a Humanized Fab That Blocks Platelet's Glycoprotein VI Function without Causing Bleeding Risks.," *MAbs* (June 9, 2017).

⁴² Muhammad Usman Ahmed et al., "Pharmacological Blockade of Glycoprotein VI Promotes Thrombus Disaggregation in the Absence of Thrombin.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (September 2020).

Etude	Objectifs	Principales conclusions
2016-RED-104	Effet du glenzocimab à 8 mg/kg sur un modèle de thromboembolie systémique chez les souris hGPVI.	Le glenzocimab administré à la dose de 8 mg/kg à des souris hGPVI augmente significativement le taux de survie dans un modèle de thrombose intravasculaire dépendante des plaquettes, induite par un mélange collagène/adrérenaline.
ACT-IS-010	Evaluation du saignement inflammatoire	<p>Comme il a été rapporté que la déficience en GPVI chez la souris pouvait favoriser l'apparition d'hémorragies inflammatoires résultant des microlésions infligées à la paroi des veinules par des polynucléaires neutrophiles activés, une étude sur des souris hGPVI a été menée. Afin de vérifier l'impact de l'inhibition de la GPVI par le glenzocimab utilisé à forte dose (32 mg/kg) sur la prévention des hémorragies plaquettaires dans les organes enflammés, un modèle de dermatite induite par des complexes immuns chez des souris hGPVI a été utilisé.</p> <p>Aucun saignement cutané n'a été constaté chez les souris hGPVI traitées au glenzocimab et soumises à la réaction de dermatite, contrairement aux saignements importants observés chez les souris thrombocytopéniques soumises à cette même inflammation. Le glenzocimab n'a pas d'effet significatif sur le recrutement des neutrophiles dans la peau enflammée. Ces résultats indiquent que le traitement par le glenzocimab, même à une dose supra-thérapeutique, ne comporte pas de risque de saignement inflammatoire lié à l'infiltration de neutrophiles⁴³.</p>
ACT-IS-010	Effet du glenzocimab sur la thrombo-inflammation dans un modèle d'AVC chez la souris hGPVI	<p>Dans un modèle d'ischémie cérébrale par ligature vasculaire chez des souris hGPVI (modèle dit « MCAO »), la formation de thrombi au sein de la microcirculation a été observée par microscopie intravital.</p> <p>L'injection de glenzocimab (500 µg, 25 mg/kg) montre une recirculation dans les artères partiellement occluses, lorsqu'il y a encore un flux résiduel. Le glenzocimab provoque une désintégration des plaquettes dans le thrombus et une récupération du flux dans ces micro-vaisseaux.</p> <p>De plus, le glenzocimab n'a pas provoqué de saignement au niveau de la microvasculature, contrairement à l'observation faite lors d'une administration de rt-PA.</p>
Etudes in vivo (singe cynomolgus)		
030/002; 030/003; 030/005	Définition du schéma d'administration du glenzocimab et évaluation de son innocuité chez le singe cynomolgus	<p>Chez le singe cynomolgus, la dose minimale efficace de glenzocimab, administré en une seule fois par voie intraveineuse (IV bolus), nécessaire pour obtenir une inhibition complète de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène ex vivo, est de 2 mg/kg. L'inhibition est complète après 30 minutes.</p> <p>Plusieurs doses (1, 2, 4 et 8 mg/kg) et vitesses de perfusion (15 minutes, 1 heure et 6 heures) ont été testées chez des singes cynomolgus.</p>

⁴³ Soumaya Jadoui et al., "Glenzocimab Does Not Impact Glycoprotein VI-Dependent Inflammatory Haemostasis.," *Haematologica* (December 30, 2020).

Etude	Objectifs	Principales conclusions
		<p>Les résultats ont justifié l'utilisation d'une perfusion IV de 6 heures de glenzocimab à 8 mg/kg en deux phases successives : une dose de charge de 2 mg/kg perfusée pendant 15 minutes, et une phase d'entretien consistant en la perfusion de la dose restante de 6 mg/kg pendant 5,45 heures. Cette administration a entraîné une inhibition complète de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène pendant au moins 9 heures, ce qui est suffisant pour couvrir la phase aiguë de l'accident ischémique cérébral. De plus, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène est totalement réversible dans le temps (après environ 24h pour la dose de 8 mg/kg).</p> <p>Aucun signe clinique, aucune souffrance animale ni aucune modification des paramètres hématologiques liés à l'administration du glenzocimab n'ont été signalés au cours du programme pharmacodynamique (PD) non clinique. Pour détecter les troubles de l'hémostase, le test du temps de saignement a été utilisé. Il s'agit de la procédure clinique standard approuvée par la Food and Drug Administration (FDA). Il a été démontré que le glenzocimab n'augmentait pas le temps de saignement (TS) ni le risque global de saignement, quelle que soit la dose et la vitesse d'administration, chez le singe cynomolgus.</p> <p>L'effet du glenzocimab sur l'expression de la GPVI a été étudié afin de vérifier que le glenzocimab n'induit pas un phénotype dépourvu de GPVI chez les animaux. Chez les souris transgéniques hGPVI comme chez les singes cynomolgus, l'administration de glenzocimab ne modifie ni le nombre de plaquettes ni l'expression de la GPVI à leur surface.</p>
030/006	Etude de l'association du glenzocimab avec le rtPA chez le singe cynomolgus	<p>Le glenzocimab est destiné à être administré aux patients atteints d'AIS en tant que traitement d'appoint au rtPA, avec ou sans thrombectomie mécanique supplémentaire. Par conséquent, une étude pharmacologique a été menée pour explorer l'interaction entre le glenzocimab et le rtPA, y compris les interactions pharmacodynamiques, chez des singes cynomolgus sains.</p> <p>L'administration conjointe de glenzocimab (8 mg/kg, perfusion de 6 heures) et de rtPA (1 mg/kg, perfusion de 1 heure) à des singes cynomolgus n'a eu aucun impact sur l'activité du rtPA ni sur son profil pharmacocinétique, et aucun impact non plus sur l'activité du glenzocimab sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène ni sur le profil pharmacocinétique du glenzocimab. Enfin, la co-administration n'a pas prolongé le temps de saignement.</p>
PR0255-1	Etude pharmacologique du glenzocimab dans un modèle de thrombose photochimique (PIT) d'accident vasculaire cérébral chez des primates non humains.	<p>Un modèle d'accident vasculaire cérébral thrombotique induit par voie photochimique chez des singes cynomolgus a été utilisé pour évaluer l'effet du glenzocimab sur le débit sanguin de l'artère cérébrale moyenne, l'infarctus cérébral et le score de déficit neurologique.</p> <p>L'administration de glenzocimab (8 mg/kg administrés 45 min ou 3h après la chirurgie induisant la thrombose) n'a entraîné aucune augmentation de l'hémorragie intracérébrale contrairement à ce qui avait été observé avec le</p>

Etude	Objectifs	Principales conclusions
		<p>rtPA⁴⁴.</p> <p>Aucune amélioration significative du flux sanguin de l'artère cérébrale moyenne, ni des scores de déficit neurologique n'a été observée après traitement par le glenzocimab. Cependant, une tendance à la diminution du volume de l'infarctus du cortex a été observée lorsque le glenzocimab a été administré 45 minutes après la chirurgie, ce qui suggère que la GPVI participe à la cascade thrombotique qui se produit en aval dans la microcirculation. Si tel était le cas, ce résultat suggérerait que le ciblage de la GPVI par le glenzocimab pourrait préserver la perméabilité de la circulation en aval après une ischémie cérébrale aiguë, par un mécanisme complémentaire.</p>

5.6 Etudes de pharmacocinétique (PK) et métabolisme ont été conduites par Acticor Biotech chez la souris hGPVI et le singe cynomolgus

Afin de compléter le dossier non clinique du glenzocimab, des études de pharmacocinétique (PK) et métabolisme ont été conduites par Acticor Biotech chez la souris hGPVI et le singe cynomolgus.

Aucune exposition inattendue du médicament n'a été signalée chez les souris transgéniques hGPVI. Une séquestration splénique modérée du glenzocimab a été notée, comme attendu, en raison du stockage des plaquettes sur ce site. La voie d'élimination rénale a été clairement identifiée comme la voie d'élimination principale du glenzocimab (environ 99% du processus d'élimination).

Chez les singes Cynomolgus, la demi-vie d'élimination du glenzocimab en perfusion intraveineuse (IV) de 6 heures à 8 mg/kg est estimée à environ 9,4 heures et la clairance totale moyenne d'environ 90 mL /h/kg. Un état d'équilibre rapide est atteint vers la première heure après le début de la perfusion IV de 6 heures. Cet équilibre est maintenu tout au long de la perfusion et entraîne une inhibition complète de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

À la dose de 80 mg/kg, considérée comme la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) (cf. §5.6.2.4 études de toxicologie), les valeurs d'exposition moyennes (males / femelles), C_{max} et l'AUC_{inf}, sont de 316/263 µg/mL et 989/928 µg.h/mL respectivement. Il n'y a pas de différences de profil pharmacocinétiques lié au sexe.

La linéarité de la pharmacocinétique du glenzocimab a été établie pour des doses allant de 2 à 80 mg / kg.

Le schéma d'administration à 80 mg/kg chez le singe Cynomolgus a permis d'établir un modèle pharmacocinétique bi-compartimental sur la base des concentrations de glenzocimab dans le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Les concentrations de glenzocimab en PPP diminuent rapidement (alpha t_{1/2} de 0,29 à 0,39 h) une fois la perfusion terminée et une phase terminale relativement longue a été confirmée (bêta t_{1/2} de 5,2 à 7,3 h). Le déclin rapide résulte probablement de l'élimination du médicament libre, tandis que la phase d'élimination prolongée est probablement due à la lente dissociation de glenzocimab lié aux plaquettes avec une forte affinité.

L'analyse PK/PD a montré que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène était complète pour une concentration plasmatique de glenzocimab supérieure à 10 µg /mL, avec une CI50 d'environ 0,72 µg/mL (IC95% : 0,47-0,99), confirmant ainsi la puissance élevée du glenzocimab pour inhiber l'agrégation plaquettaire.

⁴⁴ Masashi Maeda et al., "Characterization of a Novel Thrombotic Middle Cerebral Artery Occlusion Model in Monkeys That Exhibits Progressive Hypoperfusion and Robust Cortical Infarction.," *Journal of Neuroscience Methods* (July 15, 2005).

Une analyse des interactions pharmacocinétiques a été réalisée pour étudier la co-administration du glenzocimab avec l'alteplase et les résultats n'ont montré aucun impact mutuel sur le profil pharmacocinétique respectif de l'un ou l'autre des médicaments (Rapport interne ACTICOR).

5.7 Etudes de toxicologie du glenzocimab

Le glenzocimab est proposé pour le traitement d'urgence de la phase aiguë de l'AVC ischémique (soit dans les premières heures suivant l'apparition des symptômes). Le traitement chez le patient se veut une administration en une seule dose, par perfusion intraveineuse (IV) pendant 6h. Par conséquent, des études de toxicologie à dose unique ont été menées en utilisant la même voie et le même schéma d'administration (perfusion IV de 6 heures) pour refléter l'utilisation clinique prévue. Une période de récupération a été incluse dans la conception de l'étude pour évaluer la réversibilité possible de tout effet systémique ou local du glenzocimab. Le programme de toxicologie a été mené sur des singes *Cynomolgus*, la seule espèce pertinente pour de telles études.

La sécurité et la toxicité du glenzocimab ont été évaluées après une administration unique de glenzocimab en perfusion IV de 6 heures. La dose ciblée de 8 mg / kg rapportée dans les études pharmacologiques a été étudiée, ainsi qu'une dose élevée de 80 mg / kg (soit 10 fois la dose ciblée) et une dose intermédiaire de 25 mg/kg. À toutes les doses testées, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé. La perfusion IV de 6 heures a été bien tolérée. Aucun signe de saignement n'a été observé.

Dans la première étude de toxicologie réglementaire réalisée chez le singe *Cynomolgus*, le glenzocimab a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg.

Une dose plus élevée de glenzocimab correspondant à la dose maximale réalisable (240 mg / kg) a été testée dans une seconde étude de toxicologie chez le singe *Cynomolgus*, le glenzocimab étant administré seul et en association avec l'alteplase. Cette dose maximale réalisable de 240 mg/kg administrée seule ou en association avec l'alteplase a été bien tolérée et n'a pas induit d'événements indésirables chez le singe *Cynomolgus*.

En résumé, les résultats des études de toxicité chez le singe *Cynomolgus* n'ont révélé aucune toxicité potentielle qui empêcherait l'utilisation du glenzocimab chez l'homme.

La réactivité croisée du glenzocimab avec les tissus humains a également été étudiée. Aucune liaison à des sites en dehors des sites cibles n'a été observée.

Le glenzocimab étant un fragment d'anticorps monoclonal humanisé destiné à une administration à dose unique, l'évaluation des anticorps anti-médicament (Anti-Drug Antibody (ADA)) n'a pas été considérée comme nécessaire dans les études non cliniques. L'immunogénicité du glenzocimab a été évaluée *in silico* à l'aide de l'échelle d'immunogénicité des protéines EpiMatrix d'EpiVax® qui prédit une réponse potentielle d'ADA chez environ 2% des patients exposés.

Enfin, dans une étude d'hémolyse *in vitro* menée avec des échantillons de sang humain, le glenzocimab n'a montré aucun potentiel hémolytique.

5.7.1 Le développement clinique du glenzocimab

Acticor Biotech concentre aujourd'hui son activité sur le développement de son candidat médicament « first in class », le glenzocimab, un agent antithrombotique efficace avec un faible risque hémorragique.

Il a pour vocation d'être administré par voie intraveineuse en perfusion de 6 heures pour couvrir les 12 heures de la phase aiguë de l'AVC. Le développement clinique du glenzocimab est aujourd'hui envisagé en association avec l'alteplase avec ou sans thrombectomie mécanique chez les patients victimes d'un AVC ischémique aigu devant être administré dans les 0 à 4,5 heures après l'apparition des symptômes.

L'action du glenzocimab est également étudiée dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire sévère (SDRA) chez les patients infectés par le SARS-Cov-2. L'objectif est de limiter la contribution des plaquettes à l'inflammation pulmonaire incontrôlée et prévenir les complications en aval dues à des conditions pro-thrombotiques sans induire de saignement indésirable.

5.7.1.1 Synthèse

Un résumé des études cliniques terminées et en cours avec le glenzocimab est présenté ci-dessous. Ces études ont été conduites selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Numéro de l'étude	Titre de l'étude	Statut	Population	Descriptif
ACT-CS-001 (10/2017 – 01/2018)	Etude à dose unique ascendante, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de glenzocimab chez des volontaires sains	Complétée	Volontaires sains 48 patients	Perfusion intraveineuse (IV) unique de 6 heures de glenzocimab contre le placebo
ACT-CS-002 (03/2019 – 06/2021)	Étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, multinationale, contrôlée par placebo, sur l'innocuité et l'efficacité de glenzocimab à dose croissante parallèle, en association avec le traitement standard de l'AVC ischémique aigu	En cours, inclusions terminées en juin 2021 ; patients suivis 90 jours ; résultats Q1-2022	Patients présentant AVC ischémique 160 patients	Perfusion intraveineuse (IV) unique de 6 heures de glenzocimab en addition du traitement standard
ACT-CS-006 (01/2021 – 06/2021)	Etude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, sur l'efficacité et l'innocuité du glenzocimab dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au SRAS-Cov-2	En cours, inclusions terminées en juin 2021 ; patients suivis 40 jours, résultats Q1-2022	Patients hospitalisés avec le SARS-COV-2 60 patients	3 perfusions de glenzocimab de 6 heures, toutes les 24 heures pendant 3 jours consécutifs

5.7.1.2 Définition des doses pour la première administration à l'homme

La détermination des doses de glenzocimab pour l'étude de phase I chez le volontaire sain est basée sur les données de tolérance, de pharmacodynamie et de pharmacocinétique collectées dans des modèles non cliniques et notamment chez le singe *Cynomolgus*.

La numération plaquettaire étant indépendante de la surface corporelle, le volume sanguin rapporté au poids chez l'homme et le singe *Cynomolgus* étant comparables, la dose équivalente chez l'homme peut donc être directement extrapolée à partir des données obtenues chez le singe *Cynomolgus*.

Pour l'application clinique, les niveaux de dose ont été transférés en doses fixes et non en dose/kg, car le nombre de plaquettes dans le sang est indépendant du poids chez l'homme, une dose fixe est plus appropriée pour la préparation d'un traitement d'urgence.

La dose minimale efficace (MED) obtenue chez le singe permet de définir la première dose à évaluer chez le volontaire sain. Dans les études non cliniques, la MED était de 2 mg/kg ce qui correspond à une dose fixe de 120 mg pour un adulte (pour un poids moyen de 60 kg chez l'homme). Pour l'initiation de l'essai et garantir une sécurité maximale, une dose initiale 2 fois inférieure à la MED a été choisie soit 62,5 mg.

La dose pharmacologique chez le singe de 8 mg/kg a été convertie en une dose cible de 8 mg/kg chez l'homme. Cette dose correspond à une dose fixe de 500 mg de glenzocimab pour chez l'homme adulte (dose fixe arrondie pour un poids moyen de 60 kg chez l'homme)

Enfin, la dose de 2000 mg a été définie comme la dose maximale administrable chez le volontaire sain sur la base des données maximales d'exposition obtenue chez le singe.

5.7.1.3 Etude de phase 1- Volontaires sains

Etude :	Phase 1 - volontaires sains
Date de première inclusion :	Octobre 2017
Date de fin d'inclusion :	Janvier 2018
Disponibilité du Rapport d'étude :	Octobre 2018
Nombre de volontaires sains :	48
Localisation	Pays-Bas
Promoteur	ACTICOR BIOTECH

La première étude chez l'homme (étude ACT-CS-001) a été réalisée par Acticor Biotech sur 48 volontaires sains⁴⁵.

Au cours de cette étude, le glenzocimab a été administré à 36 volontaires sains (hommes et femmes), 12 autres volontaires sains (hommes et femmes) ont reçu le placebo selon le même schéma d'administration :

- en une seule perfusion IV de 6 heures avec ¼ de la dose administrée en 15 minutes et 3/4 de dose en 5h et 45 minutes ;

- des doses de 62,5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg et 2000 mg de glenzocimab ont été administrées.

5.7.1.4 Les résultats en matière de tolérance

Aucun événement indésirable grave (« **EIG** ») n'a été signalé dans cette étude. Tous les événements indésirables (« **EI** ») étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus spontanément ou avec un traitement symptomatique adapté. Aucune anomalie ou modification cliniquement significative des signes vitaux n'a été signalée et aucun des sujets n'a signalé de réaction au site de perfusion. Aucun changement dose-dépendant, du temps de saignement, de la numération plaquettaire, des données de coagulation, des paramètres hématologiques, ni de l'expression de GPVI n'a été observé.

⁴⁵ Christine Voors-Pette et al., "Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT017, an Antiplatelet GPVI (Glycoprotein VI) Fab.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (May 2019).

5.7.1.5 La pharmacocinétique (PK)

À toutes les doses étudiées (62,5, 125, 250, 500, 1000 et 2000 mg), une augmentation rapide des concentrations plasmatiques de glenzocimab a été observée dans les 15 premières minutes suivant l'administration, avec un Tmax moyen de 0,25 h dans tous les groupes de doses. Par la suite, une fois la vitesse de perfusion réduite, des concentrations plasmatiques plus stables de glenzocimab ont été enregistrées pour la durée restante de la perfusion.

La clairance du glenzocimab a été estimée à 2,7 L/h, le volume central de distribution à 4,1 L et le volume périphérique de distribution à 6,9 L pour un individu de 70 kg âgé de 50 ans. Les demi-vies initiales et terminales ont été estimées à 0,84 et 9,6 heures, respectivement. Ces valeurs de paramètres sont typiques d'un fragment d'anticorps monoclonal avec une distribution limitée au plasma et à l'espace interstitiel.

La présence de glenzocimab dans les urines n'est significative (> 1%) qu'aux deux doses les plus élevées de 1000 et 2000mg. Les principaux paramètres pharmacocinétiques Cmax et AUC ont démontré une proportionnalité de la dose dans toute la gamme de doses étudiée, ce qui montre qu'il n'y a pas d'accumulation plasmatique du médicament.

5.7.1.6 La pharmacodynamie (PD)

Le temps de saignement a été mesuré en utilisant la méthode modifiée Ivy (dispositif Surgicutt®) à plusieurs reprises, y compris avant et après l'administration (15 min, 6 heures, 14 heures et 24 heures après l'injection) de glenzocimab ou du placebo. Aucun changement cliniquement significatif du temps de saignement avant et après l'administration n'a été noté pour toutes les doses de glenzocimab étudiées.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène a été mesurée ex vivo par agrégométrie (test spécifique d'exploration des fonctions plaquettaires) chez les volontaires recevant du glenzocimab ou du placebo.

Dès 15 minutes après l'administration du produit, on observe une inhibition de l'agrégation plaquettaire en fonction de la dose.

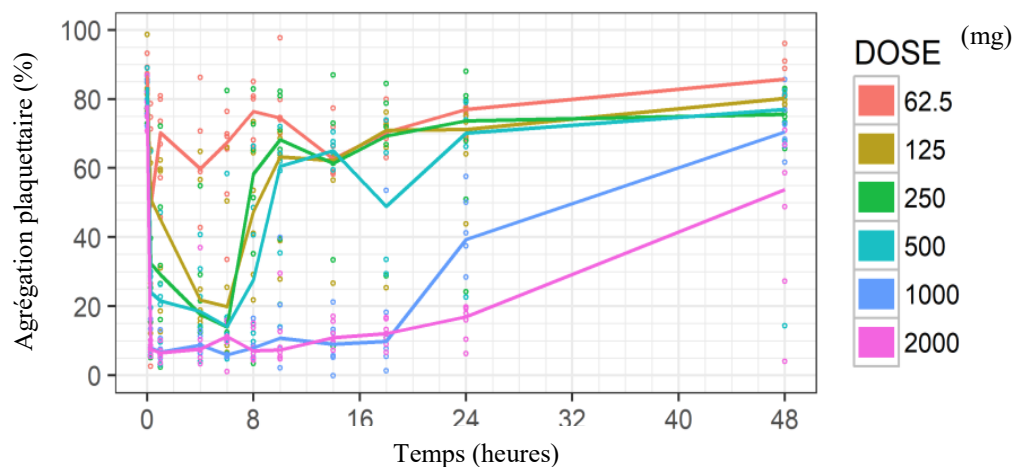
À la dose de 62,5 mg, une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène est observée chez 3 sujets sur 6, elle est réversible 1 heure après l'administration.

À la dose de 125 mg, l'agrégation plaquettaire est rapidement inhibée chez 4 sujets sur 6 et l'effet dure 6 heures.

À 250 mg, l'inhibition est plus homogène (5 sujets sur 6) avec un effet d'une durée d'environ 6 heures.

Aux doses de 500 mg, 1000 mg et 2000 mg, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est observée chez tous les sujets, avec un effet prolongé d'environ 8 heures, 18 heures et 24 heures, respectivement.

Après 48 heures, l'agrégation plaquettaire revient au niveau initial pour les doses de 500 et 1000 mg, le retour au niveau de base est observé au jour 7 pour la dose de 2000mg.



5.7.1.7 Simulations PK / PD et justification du bolus IV initial pour des doses allant jusqu'à 1000 mg

Afin de définir les doses à administrer dans la première étude chez le patient, des simulations PK/PD ont été conduites à partir des données obtenues chez les volontaires sains pour prédire la dose de glenzocimab et le schéma de perfusion requis pour une réduction d'au moins 80% de l'agrégation plaquettaire ex vivo, chez 95% des individus⁴⁶.

Pour la dose de 1000 mg avec 25% de la dose administrée dans les 15 minutes, il a été prédit que la réduction de 80% de l'agrégation plaquettaire serait obtenu 5 minutes après le début de la perfusion. Si le débit de perfusion était maintenu constant pendant toute la durée de perfusion de 6 heures, le seuil de 80% serait atteint 45 minutes après le début de la perfusion.

Cette simulation a permis de confirmer que (i) la dose de 1000 mg est la dose cible pharmacologique chez l'homme (ii) le schéma d'administration : perfusion IV de 6 heures avec ¼ de la dose administrée en 15 minutes et 3/4 de dose en 5h et 45 minutes permet de maintenir une inhibition de l'effet pharmacologique au-delà de 12h.

5.7.1.8 Conclusions de l'étude

Aucun effet secondaire important ou évoquant un saignement n'a été rapporté dans cette étude chez le volontaire sain. Les effets secondaires rapportés ne présentent pas d'augmentation de fréquence ou de sévérité en fonction de la dose administrée et ne diffèrent pas de ceux enregistrés sous placebo.

Sur la base des données de pharmacocinétique et de l'inhibition ex vivo de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, des doses allant de 250 mg à 2000 mg peuvent être considérées comme pharmacologiquement actives.

Par conséquent, une dose minimale active de 125 mg (50% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire pendant 6 heures) a été choisie comme dose de départ pour la première étude chez le patient, et la dose de 1000 mg comme dose maximale.

⁴⁶ Lionel Renaud et al., "Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Glenzocimab (ACT017) a Glycoprotein VI Inhibitor of Collagen-Induced Platelet Aggregation.," *Journal of Clinical Pharmacology* (September 2020).

5.8 Le choix d'un développement du glenzocimab dans l'AVC

5.8.1 L'opportunité de marché d'un nouveau médicament contre l'AVC

5.8.1.1 Qu'est-ce qu'une thrombose et un AVC ischémique ?

La thrombose est l'obstruction d'un vaisseau sanguin suite à la migration d'un caillot ou la formation d'un thrombus à l'intérieur d'un vaisseau qui va bloquer la circulation sanguine et provoquer une absence d'oxygénation en aval. Une thrombose peut survenir dans les veines (thrombose veineuse) ou dans les artères (thrombose artérielle). La thrombose veineuse entraîne une congestion de la partie affectée du corps et un risque d'embolie pulmonaire, tandis que la thrombose artérielle réduit ou interrompt l'apport sanguin et donc l'oxygénation d'un organe entraînant des lésions dans le territoire desservi par cette artère (souffrance tissulaire puis nécrose).

Le thrombus ou le caillot peuvent également se fragmenter ou se détacher et voyager à travers la circulation sanguine en formant un « embol » qui vient se bloquer dans une artère qu'il obstrue alors complètement (on parle alors d'embolie). La principale cause est la fibrillation auriculaire.

L'AVC ischémique qui représente entre 80 % et 85 % de tous les cas⁴⁷ est la conséquence de l'obstruction d'une artère cérébrale. L'autre forme d'AVC, dit hémorragique (15 à 20 % des cas d'AVC), est la conséquence de la rupture d'une artère au niveau du cerveau qui entraîne une hémorragie cérébrale. L'AVC ischémique peut se « transformer » en AVC hémorragique, spontanément ou sous l'influence de traitements.

La privation consécutive d'oxygène et de nutriments dans le cerveau entraîne un infarctus cérébral responsable des dommages neurologiques.

L'AVC se caractérise par un début brutal (instantané ou en quelques minutes) et touche la plupart du temps, en fonction de son emplacement exact, une moitié du corps avec des signes cliniques principaux tels qu'une hémiparésie, une cécité unilatérale, des troubles de la parole mais également parfois des signes mineurs. Si l'obstruction ne dure que quelques instants, les signes s'estompent et disparaissent ; on parle alors d'accident ischémique transitoire (AIT). Si la cause de l'obstruction persiste, les dégâts neurologiques et leur caractère irréversible augmentent en fonction du temps écoulé. Il importe donc d'agir très vite pour poser le diagnostic et mettre en route le traitement : « *time is brain* ». Un AVC pouvant conduire à la perte d'environ 1,9 million de neurones par minute⁴⁸, les séquelles peuvent être durables : problèmes de mobilité, de vision, d'élocution, de mémoire, de changements de personnalité, de fatigue ou de dépression.

5.8.1.2 Prévalence et incidence des maladies thrombotiques

5.8.1.2.1 Incidence et mortalité dans le monde

L'AVC est la seconde cause de décès dans le monde avec plus de 5.5 millions de morts⁴⁹ et l'une des premières causes d'invalidité chez l'adulte⁵⁰. Six mois après la survenue de l'AVC, 55,9% des patients sont soit décédés, soit invalides, taux montant à 61% après un an⁵¹. Parmi ceux qui survivent avec un handicap, les patients les plus atteints requièrent une assistance permanente pour les gestes de la vie quotidienne.

Avec plus de 13,7 millions de nouveaux cas chaque année, à l'échelle mondiale, il est estimé qu'une personne sur quatre de plus de 25 ans aura un accident vasculaire cérébral au cours de sa vie⁵².

Les facteurs de risques de l'AVC sont les facteurs de risques classiques des maladies cardio-vasculaires : l'hypertension artérielle, le tabagisme, le l'hyper-cholestérolémie, le diabète, la surconsommation d'alcool, le stress, la sédentarité, la surcharge pondérale et l'absence d'activité physique, etc. L'incidence de l'AVC augmente avec l'âge et le vieillissement de la population explique l'augmentation de l'incidence et de la prévalence. La

⁴⁷ GBD 2016 Stroke Collaborators, "Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.," *Lancet Neurology* (May 2019).

⁴⁸ Jeffrey L Saver, "Time Is Brain--Quantified.," *Stroke* (2006).

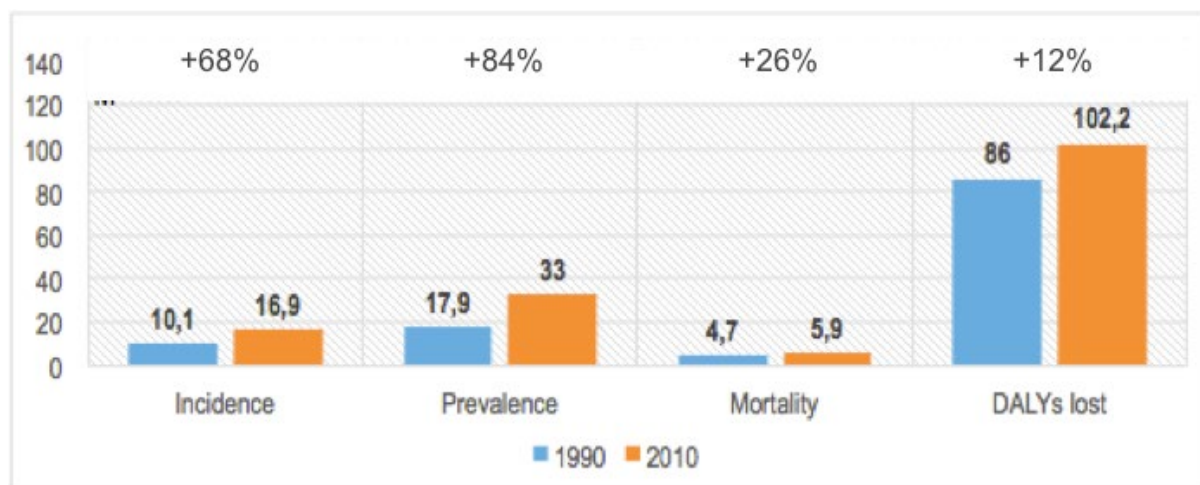
⁴⁹ Philip B Gorelick, "The Global Burden of Stroke: Persistent and Disabling.," *Lancet Neurology* (May 2019).

⁵⁰ Valery L Feigin, Bo Norrving, and George A Mensah, "Global Burden of Stroke.," *Circulation Research* (February 3, 2017).

⁵¹ Fernando Lanas and Pamela Seron, "Facing the Stroke Burden Worldwide.," *The Lancet. Global Health* (March 2021).

⁵² GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators et al., "Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016.," *The New England Journal of Medicine* (December 20, 2018).

fibrillation auriculaire cardiaque est également une cause majeure des AVC ischémiques dont l'incidence augmente avec le vieillissement.



Les AVC dans le monde de 1990 à 2010 (Source : Valery L. Feigin et al., Lancet, January 18, 2014)

Si cette tendance continue, en 2030 le nombre de décès par AVC pourrait atteindre 12 millions de personnes dans le monde et le nombre de personnes vivant après un AVC pourrait être de 70 millions.

5.8.1.2.2 Invalidité induite par un AVC

En 2013, le nombre de patients ayant eu un AVC dans le monde était estimé à près de 25,7 millions (dont 71% à la suite d'un AVC ischémique), un taux de prévalence qui a presque doublé de 1990 à 2013⁵³. Le taux de prévalence le plus élevé d'AVC ischémiques concerne les pays d'Europe de l'Est, d'Asie centrale et orientale et les États-Unis⁵⁴.

En Europe, chez les patients ayant présenté un AVC, 20 à 35% décèdent dans le premier mois et jusqu'à un tiers perdent leur indépendance⁵⁵. En France, la vie avec des séquelles concerne 75% des survivants d'AVC⁵⁶. L'American Heart Association (AHA) a de même identifié qu'environ un tiers des Américains ayant présenté un AVC développent une dépression post-AVC⁵⁷. De plus, des enquêtes menées au Royaume-Uni indiquent que 60% des patients ont des problèmes visuels immédiatement après leur AVC, environ un tiers souffrent d'un certain niveau de trouble du langage et de la communication, et plus des trois quarts signalent une faiblesse musculaire au niveau des membres⁵⁸. Après un AVC, le risque de récurrence est élevé, en particulier au cours de la première année ; il est estimé à 13% à 5 ans malgré le traitement préventif mis en place⁵⁹.

5.8.1.2.3 Le poids économique de l'AVC

L'incidence des AVC entraîne des frais d'hospitalisation, tandis que les conséquences de l'AVC nécessitent des soins spécialisés et une réadaptation pour soutenir les patients avec un handicap. Il est estimé que 20% auront

⁵³ Valery L Feigin et al., "Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study.," *Neuroepidemiology* (October 28, 2015).

⁵⁴ Emelia J Benjamin et al., "Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association.," *Circulation* (March 20, 2018). Emelia J Benjamin et al., "Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association.," *Circulation* (March 20, 2018).

⁵⁵ Diana Aguiar de Sousa et al., "Access to and Delivery of Acute Ischaemic Stroke Treatments: A Survey of National Scientific Societies and Stroke Experts in 44 European Countries.," *European Stroke Journal* (March 2019).

⁵⁶ Haute Autorité de santé, "Thrombectomie Des Artères Intracrâniennes Par Voie Endovasculaire - Rapport d'évaluation Technologique" (Haute Autorité de santé, November 2016).

⁵⁷ Emelia J Benjamin et al., "Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association.," *Circulation* (March 20, 2018).

⁵⁸ Stroke Association, "Stroke in UK - State of the Nation."

⁵⁹ FGB Buenaflor et al., "Recurrence Rate of Ischemic Stroke: A Single Center Experience.," *Austin Journal of Cerebrovascular Disease & Stroke* (March 31, 2017).

⁶⁰ WHO, "Deaths from Stroke Poster," 2002.

besoin de soins institutionnels⁶¹. La gestion des accidents vasculaires cérébraux a donc un impact économique majeur.

Selon le *Health Economics Research Centre* de l'Université d'Oxford, en 2019, les AVC ont coûté aux 32 pays européens (EU-28, Islande, Israël, Norvège et Suisse) 60 milliards d'euros, les soins de santé représentant à eux seuls 27 milliards d'euros de ce montant (45%), soit 1,7% du montant total des dépenses de santé. En ajoutant les coûts des soins sociaux (5 milliards d'euros), les coûts annuels des soins liés à l'AVC équivalaient à 59 euros par citoyen, variant de 11 euros en Bulgarie à 140 euros en Finlande. Les pertes de productivité sont estimées également à 12 milliards d'euros, répartis également entre décès prématuré et jours de travail perdus⁶².

Aux Etats-Unis, l'impact économique de l'AVC était estimé en 2016 à 103,5 milliards US \$⁶³. Le coût des médicaments ne représente par ailleurs aujourd'hui qu'une très faible portion de ces dépenses compte tenu de l'absence de traitement en dehors de la thrombolyse.

5.8.1.2.4 *Un poids qui devrait encore augmenter dans les prochaines décennies*

L'incidence, la mortalité et la prévalence des AVC augmentent avec l'âge. Par conséquent, en raison du vieillissement de la population, le nombre d'accidents vasculaires cérébraux devrait augmenter, malgré l'amélioration de la prévention des facteurs de risque. Le rapport du Health Economics Research Centre de l'Université d'Oxford sur le l'impact économique des accidents vasculaires cérébraux en Europe (2020) prédit une augmentation de 34% de l'incidence des AVC d'ici 2035, entraînant une augmentation de 45% du nombre de décès par AVC, et une augmentation de près d'un million de personnes souffrant des conséquences d'un AVC⁶⁴. De même, l'American Heart Association prédit une augmentation de 20,5% de la prévalence des AVC et un doublement des décès par AVC d'ici 2030 par rapport à 2012. En outre, il est anticipé que les coûts médicaux directs américains totaux devraient doubler d'ici 2035⁶⁵.

Une meilleure réponse médicale et prise en charge de l'AVC à la phase aigüe représentent donc une priorité. L'objectif du développement clinique de glenzocimab est de réduire le nombre de patients avec un handicap comme le montre le schéma ci-dessous :

⁶¹ Bo Norrving et al., "Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030.," *European Stroke Journal* (December 2018).

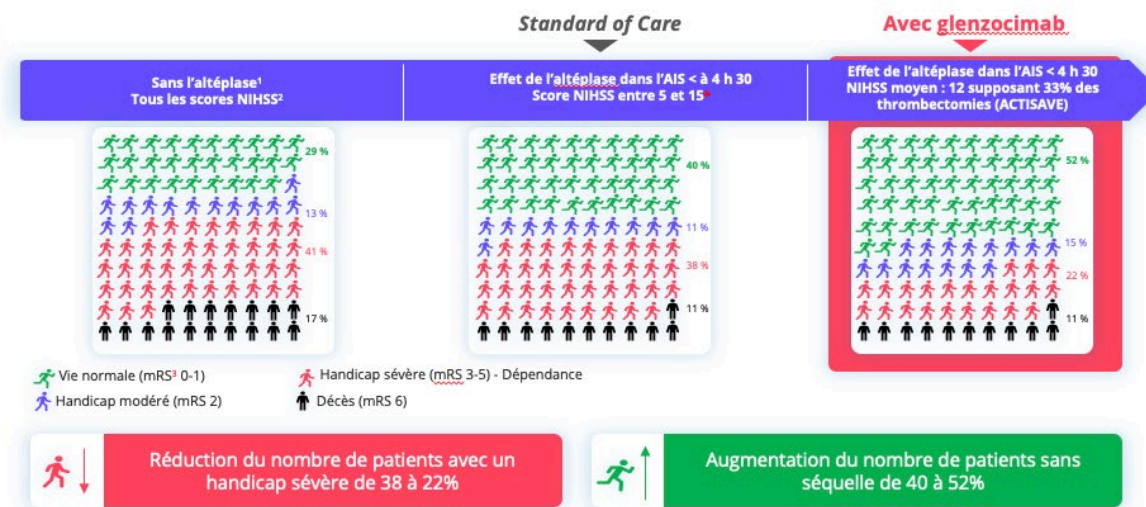
⁶² Ramon Luengo-Fernandez et al., "Economic Burden of Stroke across Europe: A Population-Based Cost Analysis.," *European Stroke Journal* (March 2020).

⁶³ Tarun Girotra et al., "A Contemporary and Comprehensive Analysis of the Costs of Stroke in the United States.," *Journal of the Neurological Sciences* (March 15, 2020).

⁶⁴ Ramon Luengo-Fernandez et al., "Economic Burden of Stroke across Europe: A Population-Based Cost Analysis.," *European Stroke Journal* (March 2020).

⁶⁵ Ramon Luengo-Fernandez et al., "Economic Burden of Stroke across Europe: A Population-Based Cost Analysis.," *European Stroke Journal* (March 2020).

Objectifs cliniques attendus



Chez des patients avec un score NIHSS entre 5 et 15 (qui correspond à une gravité intermédiaire), l'altéplase permet d'augmenter le pourcentage de patients sans handicap (de 35% à 40%).

L'hypothèse de la Société, dans l'étude ACTISAVE, avec glenzocimab donné en association avec l'altéplase (et avec l'hypothèse que 1/3 des patients auront également une thrombectomie), est de réduire le nombre de patients avec un handicap sévère (de 38% à 22%) et d'augmenter le nombre de patients sans séquelle de 40% à 52%.

5.8.1.3 Les traitements actuels de l'AVC et leurs limitations

L'objectif essentiel des traitements pour les patients subissant un AVC ischémique est de restaurer rapidement le flux sanguin pour préserver le tissu cérébral qui n'est pas encore endommagé. Plus longtemps le cerveau est privé d'oxygène et de nutriments, plus le risque de dommages permanents au cerveau est élevé⁶⁶.

Par conséquent, la capacité à sauver le cerveau du patient dépend fortement du temps écoulé entre le déclenchement de l'AVC et le début de l'intervention médicale. Réduire ce temps nécessite une reconnaissance des signes par l'entourage du patient ou le public, une réponse coordonnée du corps médical (Services d'urgence – SAMU) et des Unités Neuro Vasculaires. Il est clairement établi que plus les thérapies de reperfusion sont administrées tôt, plus leur efficacité clinique est élevée.

Des progrès dans le traitement précoce de l'AVC ischémique aigu ont été réalisés avec l'introduction au début des années 2000 d'un traitement « thrombolytique », l'altéplase (activateur tissulaire du plasminogène ou rTPA), la forme aujourd'hui indiquée (*standard of care*) de dissolution des caillots (thrombolyse intraveineuse ou IVT), et, depuis 2015, de la thrombectomie mécanique lorsqu'elle est possible. Ces deux modes de traitements pour l'AVC aigu sont complétés secondairement par les agents antiagrégant plaquettaires (après 24 heures) qui constituent la prévention secondaire⁶⁷.

Malgré ces progrès, on considère que ces options thérapeutiques, seules ou combinées, ne donnent qu'un maximum de 50% de résultats satisfaisants 3 mois après l'épisode initial⁶⁸.

⁶⁶ Jeffrey L Saver, "Time Is Brain--Quantified.," *Stroke* (2006).

⁶⁷ Eivind Berge et al., "European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke.," *European Stroke Journal* (March 2021).

⁶⁸ Craig S Anderson et al., "Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke.," *The New England Journal of Medicine* (June 16, 2016).

5.8.1.3.1 Alteplase : le traitement pharmacologique de référence de l'AVC ischémique et ses limitations

Actuellement, le seul traitement actif approuvé est l'alteplase (commercialisé sous le nom Activase® par Genentech et Actilyse® par Boehringer Ingelheim), un activateur tissulaire recombinant du plasminogène, également appelé rtPA, présenté sous forme de poudre pour solution injectable et pour perfusion. Ce médicament, dit thrombolytique, parce qu'il a pour fonction de dissoudre (lyser) le caillot (la fibrine), est indiqué pour le traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique aigu. Il est utilisé en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, après une injection d'une dose initiale.

Les limitations de l'alteplase

L'alteplase doit être administré au patient dans les 3 heures (Enregistrement aux États-Unis) ou 4,5 heures (Enregistrement en Europe) suivant l'apparition des symptômes. Au-delà de ce délai, le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif, du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie cérébrale. L'alteplase ne peut donc être administré que chez environ 15% des patients en raison du délai d'arrivée dans une UNV⁶⁹. L'effet indésirable le plus important et le plus fréquemment associé à l'alteplase est l'hémorragie intracérébrale symptomatique ou asymptomatique.⁷⁰

Après thrombolyse intraveineuse, le taux global moyen observé de recanalisation, soit la réouverture des artères cérébrales obstruées, qui dépend de la localisation et de la gravité de l'AVC ischémique, est de 46%⁷¹.

De plus, une ré-occlusion après recanalisation initiale est observée pour 14 à 34% des patients et est associée à une détérioration clinique et à de mauvais résultats finaux. Cette ré-occlusion a été attribuée à une augmentation de l'agrégation plaquettaire au site du thrombus impliqué, à une lésion endothéliale et probablement au traitement thrombolytique lui-même.

5.8.1.3.2 Apports et limitations de la thrombectomie mécanique endovasculaire

Depuis 2015, plusieurs essais cliniques et méta-analyses ont validé scientifiquement l'utilisation de la thrombectomie mécanique endovasculaire. Ce procédé est fondé sur l'utilisation d'un cathéter délivré par un accès artériel (le plus souvent l'artère fémorale) à proximité du site d'occlusion pour retirer physiquement le caillot. Les essais réalisés ont montré qu'ajoutée aux soins médicaux standard, cette technique améliore significativement la reperfusion et le résultat fonctionnel après 3 mois, sans augmenter la transformation hémorragique ni la mortalité par rapport à la thrombolyse seule chez les patients présentant une occlusion des gros vaisseaux⁷².

La thrombectomie mécanique est recommandée en complément de la thrombolyse ou en cas de contre-indication ou d'échec de la thrombolyse⁷³. Sa réalisation, initialement recommandée dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes, peut également dans certains cas intervenir pendant une période plus longue. L'essai DAWN, dont les résultats ont été publiés en 2018⁷⁴ a en effet montré le bénéfice de la thrombectomie mécanique pendant une période prolongée de 6 à 24 heures dans un sous-ensemble de patients⁷⁵.

⁶⁹ Sonu Bhaskar et al., "Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke: Dawn of a New Era?," *BMC Neurology* (January 16, 2018).

⁷⁰ Nils Wahlgren et al., "Thrombolysis with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An Observational Study.," *The Lancet* (January 27, 2007).

⁷¹ Sanne M Zinkstok, Yvo B Roos, and ARTIS investigators, "Early Administration of Aspirin in Patients Treated with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial.," *The Lancet* (August 25, 2012).

⁷² Mayank Goyal et al., "Endovascular Thrombectomy after Large-Vessel Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Five Randomised Trials.," *The Lancet* (April 23, 2016); Sonu Bhaskar et al., "Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke: Dawn of a New Era?," *BMC Neurology* (January 16, 2018).

⁷³ Haute Autorité de santé, "Thrombectomie Des Artères Intracrâniennes Par Voie Endovasculaire - Rapport d'évaluation Technologique" (Haute Autorité de santé, November 2016).

⁷⁴ Naveed Kamal et al., "Mechanical Thrombectomy - Is Time Still Brain? The DAWN of a New Era.," *British Journal of Neurosurgery* (June 2018).

⁷⁵ Nils Wahlgren et al., "Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Consensus Statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, Supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN.," *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society* (2016); William J Powers et al., "2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.," *Stroke* (March 2018).

En dépit de l'apport thérapeutique que représente la thrombectomie mécanique, cette dernière n'est applicable qu'à 5 à 10% des patients atteints d'un AVC ischémique, l'utilisation de cette voie thérapeutique étant limitée par le type et la localisation du thrombus, mais aussi par l'accès à des services hospitaliers spécialisés possédant un équipement de neuro-imagerie approprié et un personnel qualifié⁷⁶. En particulier, en Europe, les raisons les plus courantes expliquant l'absence d'accès à la thrombectomie mécanique à tous les patients éligibles sont le manque de personnel spécialement formé, le manque d'installations disponibles et les coûts élevés de cette procédure⁷⁷.

Parmi les raisons pouvant expliquer pourquoi la thrombectomie mécanique ne permet, dans 60% des cas, qu'une désobstruction partielle, sont souvent citées la nature cytopathologique du caillot, son origine (cardiogénique ou thrombogène), son âge et sa résistance mécanique, la reformation secondaire du caillot pour laquelle les plaquettes et la fibrine jouent un rôle clé, ou encore la dissémination en aval ou la formation de micro-agrégats, certains de ces micro-agrégats pouvant résulter de l'effet mécanique de la thrombectomie malgré les techniques d'aspiration récemment introduites⁷⁸.

En conclusion, malgré l'amélioration de la prise en charge de certains patients grâce à la thrombectomie mécanique, le besoin d'associer des médicaments antithrombotiques pendant et après la procédure, persiste. Acticor Biotech prépare un essai clinique en association avec la thrombectomie mécanique (Essai Green – AHPH).

5.8.1.3.3 Traitements antiagrégant plaquettaires

En sus des traitements par alteplase et par thrombectomie mécanique, les antiagrégants plaquettaires constituent la prévention secondaire, à savoir la prévention du risque de récurrence. Chez les patients atteints d'AVC ischémique, les plaquettes sont en effet activées et peuvent provoquer des récurrences précoces⁷⁹. Par conséquent, l'utilisation d'un traitement antiagrégant plaquettaire convient afin de prévenir les récurrences⁸⁰.

Le traitement par les antiagrégants plaquettaires et, en particulier l'aspirine, n'est pas recommandé pendant les 12 premières heures, en particulier en raison du risque hémorragique. Chez les patients traités par l'alteplase, l'aspirine n'est donnée qu'après 24 heures⁸¹.

En conclusion, il existe toujours un besoin médical important non satisfait d'un médicament susceptible d'exercer un effet antithrombotique dans les premières heures en association avec la thrombolyse afin d'en améliorer l'efficacité, de prévenir les récurrences, sans augmenter le risque hémorragique.

5.8.1.4 Les défis du développement d'un nouveau traitement contre l'AVC

D'un point de vue général, la classe de médicaments dits antiagrégants plaquettaires, comme l'aspirine, qui sont en première ligne dans le traitement et la prévention secondaire des maladies coronariennes comme l'infarctus du myocarde a été envisagée pour traiter les AVC. Cependant, les médicaments actuellement disponibles sont associés à un risque de transformation hémorragique.

Il existe donc un besoin clairement identifié de nouveaux traitements à administrer à un stade très précoce de la phase aiguë de l'AVC ischémique et qui n'induisent pas de risque hémorragique supplémentaire. Intervenir en

⁷⁶ Nicholas H Chia et al., "Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study," *Stroke* (May 2016).

⁷⁷ Diana Aguiar de Sousa et al., "Access to and Delivery of Acute Ischaemic Stroke Treatments: A Survey of National Scientific Societies and Stroke Experts in 44 European Countries," *European Stroke Journal* (March 2019).

⁷⁸ Senna Staessens et al., "Structural Analysis of Ischemic Stroke Thrombi: Histological Indications for Therapy Resistance," *Haematologica* (2020).

⁷⁹ Peter A G Sandercock et al., "Oral Antiplatelet Therapy for Acute Ischaemic Stroke," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (March 26, 2014).

⁸⁰ Peter M Rothwell, Ale Algra, and Pierre Amarenco, "Medical Treatment in Acute and Long-Term Secondary Prevention after Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke," *The Lancet* (May 14, 2011); Peter A G Sandercock et al., "Oral Antiplatelet Therapy for Acute Ischaemic Stroke," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (March 26, 2014); William J Powers et al., "Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke* (December 2019).

⁸¹ Peter M Rothwell et al., "Effects of Aspirin on Risk and Severity of Early Recurrent Stroke after Transient Ischaemic Attack and Ischaemic Stroke: Time-Course Analysis of Randomised Trials," *The Lancet* (July 23, 2016).

même temps que l'alteplase sur le caillot pour capitaliser sur son effet de lyse (destruction du caillot) est l'une des approches offrant les meilleures chances de succès pour limiter les séquelles chez les patients.

Glenzocimab a montré *in vitro* qu'il bloquait l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sur le caillot, y compris pendant la phase de lyse par l'alteplase, démontrant ainsi l'équilibre qui existe entre lyse du caillot et agrégation plaquettaire⁸².

5.8.2 Les essais cliniques avec glenzocimab dans l'AVC (ACTIMIS et ACTISAVE)

La Société mène actuellement un essai clinique de phase 2 avec glenzocimab dans l'AVC ischémique (ACTIMIS) dont les résultats sont attendus au premier trimestre 2022. La Société a également lancé avec glenzocimab dans cette indication un essai d'efficacité de phase 2/3 (ACTISAVE) en Europe et aux Etats-Unis, dont le recrutement du premier patient est intervenu en Europe fin septembre 2021. L'objectif de la Société est d'obtenir un premier enregistrement de glenzocimab début 2027 dans l'AVC. En parallèle, un autre essai clinique dans l'AVC en combinaison avec la thrombectomie va débuter fin 2021.

5.8.2.1 La première étude clinique dans l'AVC ischémique aigu : Etude ACTIMIS (phase 1b/2a)

Le glenzocimab est actuellement évalué dans un essai clinique de phase 1b/2a en double aveugle (ACTIMIS, ACT-CS-002, NCT038030037) avec une phase d'escalade de dose (1b) et une phase de consolidation (2a) chez des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu en plus du traitement de référence.

Un total de 160 patients évaluable ayant subi un AVC ischémique aigu et éligibles pour recevoir un traitement par alteplase (Actilyse® ou Activase®) +/- thrombectomie mécanique et répondant aux critères d'inclusion ont été inclus dans l'étude.

5.8.2.1.1 Description générale de l'étude

La première partie de l'étude ACTIMIS, la phase 1b, a été conçue (I) pour évaluer la tolérance liée à la dose, et (II) pour identifier la dose recommandée pour l'étude de phase 2 (RP2D - recommended phase 2 dose). Elle s'est achevée en octobre 2020 avec un total de 60 patients évaluable traités par placebo ou glenzocimab (125 à 1000 mg), administrés en perfusion de 6 heures. Après l'analyse des données de sécurité par un comité indépendant (DSMB = « Drug Safety Monitoring Board »), la dose maximale testée de 1000 mg a été jugée bien tolérée et permettant de poursuivre la phase de consolidation 2a.

Etude :	ACTIMIS – Phase 1b
Date de première inclusion :	Mars 2019
Date de fin d'inclusion :	Septembre 2020
Disponibilité du rapport sur la tolérance :	rapport intermédiaire de tolérance (mai 2021)
Nombre de patients recrutés :	60
Localisation	6 pays Européens
Promoteur	ACTICOR BIOTECH

Les inclusions de la deuxième partie de l'étude ACTIMIS, la phase 2a, ont été terminés en juin 2021. 100 patients évaluable ont été inclus dans l'étude : 50 patients avec le glenzocimab 1000mg et 50 patients avec placebo en plus du traitement standard de l'AVC ischémique dans des Unités Neuro-Vasculaires. Un nombre égal de patients, dans chaque groupe (glenzocimab et placebo), aura reçu une thrombolyse seule par alteplase ou par thrombolyse plus thrombectomie mécanique.

⁸² Muhammad Usman Ahmed et al., "Pharmacological Blockade of Glycoprotein VI Promotes Thrombus Disaggregation in the Absence of Thrombin.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (September 2020).

Etude	ACTIMIS- Phase 2a
Date de première inclusion :	Octobre 2020
Date de fin d'inclusion prévue :	Juin 2021
Disponibilité du rapport sur les résultats :	Prévue au 1er trimestre 2022
Nombre de patients recrutés et évaluable :	100
Localisation	6 pays Européens
Promoteur	ACTICOR BIOTECH

5.8.2.1.2 Objectifs et critères de l'étude

L'objectif principal de l'étude ACTIMIS est d'évaluer la tolérance du glenzocimab chez les patients ayant subi un AVC ischémique aigu lorsqu'il est administré en plus des traitements et soins standard avec un accent particulier sur les hémorragies intracrâniennes. Les objectifs secondaires incluent l'amélioration neurologique précoce (score NIHSS à 24h) et la récupération des lésions cérébrales en fin d'étude (score mRS (*modified Rankin Scale*) à J90). Cette évaluation à 90 jours est un reflet assez fidèle du handicap final et est considéré comme un critère d'enregistrement par les agences réglementaires.

L'étude s'est déroulée en France, Belgique, Allemagne, Suisse, Espagne et Italie.

Le glenzocimab a été administré en une seule perfusion IV de 6 heures, avec un bolus de 15 minutes de ¼ de dose et une perfusion de 5h45 avec le ¾ de la dose totale.

Au cours de la phase 1b de l'étude le DSMB (« Drug Safety Monitoring Board ») s'est réuni à 4 reprises à la fin de chaque cohorte de dose afin de vérifier le critère de tolérance et d'autoriser la société à poursuivre l'étude à la dose supérieure suivante. Il s'est réuni une 5^{ème} fois pour valider l'ensemble des données de sécurité et statuer sur la poursuite de l'essai en phase 2.

5.8.2.1.3 Les résultats de l'étude de phase 1b : analyse de tolérance intérimaire

L'étude de phase 1b s'est achevée en octobre 2020 avec un total de 60 patients évaluable traités par placebo ou glenzocimab (125 à 1000 mg), administrés en perfusion de 6 heures. A la suite de l'analyse des données par un comité indépendant de sécurité (DSMB), la dose maximale testée de 1000 mg a été jugée bien tolérée et permettant de poursuivre la phase de consolidation 2a.

L'étude de Phase 1b n'a pas mis en évidence de tendance à ce que les événements indésirables soient plus fréquents ni de sévérité supérieure lorsque la dose était augmentée, ni dans le classement de gravité de ces événements. Environ 25% des patients étaient âgés de 80 ans ou plus, mais sans que le profil de tolérance ne soit différent dans cette catégorie d'âge.

À la fin de l'étude de phase 1b, et après examen des données de tolérance par un comité de sécurité indépendant, la dose la plus élevée de 1000 mg a été choisie comme étant la dose recommandée pour la phase de consolidation de l'étude.

5.8.2.1.4 La phase 2a ACTIMIS en cours

L'étude de phase 2a qui a débutée en Octobre 2020, a été conçue pour traiter les patients avec la dose recommandée de 1000mg avec une randomisation de 1 pour 1 (1 patient sous glenzocimab pour 1 patient placebo) et les patients de chaque bras de traitement seront stratifiés par type de traitement standard administré, à part égale entre ces 2 standards :

- Thrombolyse avec l'alteplase seule;
- Thrombolyse avec l'alteplase et thrombectomie mécanique.

À ce jour, 160 patients évaluable ont effectivement été recrutés.

Les résultats finaux de l'étude sont attendus pour le 1^{er} trimestre 2022.

A ce jour, après avoir inclus 160 patients, la Société n'a pas constaté d'Effets Indésirables Graves (EIG) dont la fréquence suggérerait un sur-risque hémorragique.

5.8.2.2 Nouvelle étude clinique d'efficacité dans l'AVC : Etude ACTISAVE (Phase 2/3 Adaptative)

Une étude adaptative de phase 2/3 (ACTISAVE) a été initiée au second semestre 2021 en Europe et aux États-Unis (le recrutement du premier patient est intervenu en Europe fin septembre 2021). Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité, dans les 4,5 premières heures suivant un AVC ischémique aigu, d'une perfusion IV unique de glenzocimab en plus de la prise en charge standard (alteplase avec ou sans thrombectomie mécanique), avec un accent particulier sur le score neurologique mRS (« **modified Rankin Scale** ») à 90 jours. Il est prévu également d'impliquer dans cette étude des véhicules d'urgence avec imagerie embarquée dédiés à la prise en charge en urgence de l'AVC et connus aux Etats-Unis sous le nom de « Mobile Stroke Units ».

Stade Clinique	Phase 2/3 Adaptative
Date de première inclusion :	T3 2021
Date de fin d'inclusion prévue pour les 200 premiers patients:	T1 2023
Disponibilité de la conclusion de l'analyse de futilité :	T2 2023
Nombre de patients à recruter :	200 (phase initiale avant une analyse intérimaire) puis 800 pour un total de 1000 patients
Localisation	Europe et US / 8 pays
Nombre total de centres	60
Promoteur	ACTICOR BIOTECH

Il s'agira d'une étude internationale, adaptative, multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée contre placebo, en dose unique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du glenzocimab utilisé en traitement additionnel au traitement de référence dans les 4,5 heures suivant un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

Le critère principal de l'étude lorsque celle-ci sera complétée avec la seconde partie est le mRS à 90 jours, critère réglementaire accepté pour l'enregistrement des médicaments de l'AVC.

Les objectifs secondaires de l'étude permettront de collecter des données complémentaires d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie des patients, et des données susceptibles de soutenir le dossier médico-économique. Selon les hypothèses de rythme d'inclusions connues à ce jour, les résultats sont attendus au T1-2026.

5.8.2.3 Seconde étude clinique d'efficacité initiée par des chercheurs dans l'AVC : Etude GREEN Phase 2/3

Depuis 2019, Acticor Biotech est partenaire du consortium BOOSTER, lauréat de la 4^{ème} vague de projets de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU) pilotés par l'Agence Nationale de la Recherche. BOOSTER vise à développer une prise en charge personnalisée de l'AVC et mettre à disposition des technologies et des médicaments innovants au service des patients. Dans ce contexte, Acticor Biotech participe à un essai clinique multicentrique de phase 2/3 incluant près de 400 patients éligibles pour la thrombectomie mécanique. Cet essai évaluera l'efficacité du glenzocimab en association à la thrombectomie mécanique.

Le promoteur de cette étude initiée par des chercheurs (*Investigator initiated trial* ou IIT) est Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Voir section 20.3.2 Contrats.

Stade Clinique	Phase 2/3
----------------	-----------

Date de première inclusion :	T4 2021
Date de fin d'inclusion prévue :	T1 2025
Disponibilité du rapport sur les résultats:	T2 2026
Nombre de patients à recruter :	400 (analyse intérimaire après 120 patients)
Localisation	France
Nombre total de centres	10
Promoteur	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Il s'agira d'une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, sur l'efficacité et la sécurité du glenzocimab utilisé comme traitement complémentaire à la thrombectomie mécanique dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu (GREEN - Glenzocimab pour la Reperfusion dans le cadre d'un traitement Endovasculaire de l'infarctus cérébral).

L'objectif primaire de l'étude GREEN est d'évaluer l'efficacité du glenzocimab, qui sera fourni par la Société, en association avec la thrombectomie endovasculaire (EVT) par rapport à l'EVT seule sur le résultat fonctionnel au jour 90.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact du glenzocimab sur la survie globale, la reperfusion, l'amélioration clinique à 24h, les hémorragies intracérébrales symptomatiques et asymptomatiques, les effets indésirables graves (SAE), les effets indésirables graves inattendus (SUSAR) et la qualité de vie.

Selon les hypothèses de rythme d'inclusions connues à ce jour, les résultats sont attendus au T2-2026. Les résultats de l'analyse intérimaire sur 120 patients sont attendus au T2-2023. Le promoteur de l'étude GREEN est l'APHP.

5.8.3 La stratégie réglementaire

5.8.3.1 La stratégie réglementaire jusqu'à aujourd'hui

Acticor Biotech bénéficie de l'appellation européenne SME (« *Small and Medium-sized Enterprises* ») qui permet un accès facilité à une assistance réglementaire ainsi qu'à des frais de procédures réduits.

Acticor Biotech a sollicité l'avis des agences réglementaires Européennes et Américaines à plusieurs reprises au cours des dernières années.

En novembre 2016, une première réunion pour obtenir un avis scientifique a eu lieu avec le MHRA (l'agence du médicament au Royaume Uni) pour discuter du lancement d'une première étude chez le volontaire sain. A la suite de cette réunion, l'agence a donné un premier avis positif (lettre d'avis du MHRA, 6 janvier 2017).

Une consultation scientifique à l'EMA (Agence Européenne du Médicament) a eu lieu en février 2018. Le but de la réunion était d'obtenir des réponses à certaines questions clés concernant le développement non clinique et clinique proposé pour le glenzocimab. De plus, l'EMA a validé la proposition faite par Acticor Biotech de lancer une première étude sur les patients présentant un AVC ischémique aiguë (EMA Scientific Advice, 22 mars 2018).

La première étude ACTIMIS de phase 1b/2a sur des patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral a été approuvée par les autorités compétentes de France, d'Allemagne, de Belgique, de Suisse, d'Espagne, des Pays Bas et d'Italie.

Du côté des États-Unis, une consultation préalable à la demande d'essai clinique (PRE-IND) a été accordée en août 2019 à la Société pour présenter son dossier pharmaceutique, non clinique et clinique et discuter de l'opportunité d'étendre ACTIMIS aux États-Unis. Un retour écrit de l'agence FDA (US Food and Drug Administration) a été obtenu sur l'ensemble des questions posées.

En mars 2020, une demande d'essai clinique (IND, *Investigational New Drug*) a été déposée à la FDA pour l'extension de l'étude ACTIMIS aux États-Unis. Après examen du dossier, la FDA a émis un « Clinical Hold » et a demandé des données de sécurité non cliniques supplémentaires chez les primates avec une dose plus élevée de

glenzocimab seul et en association avec l'alteplase. Ces études ont maintenant été achevées et le produit ne présente aucune toxicité chez l'animal seul ou en association à l'alteplase, à ces doses plus élevées. Les données préliminaires ont été soumises à la FDA fin mai 2021, et le rapport final audité et signé sera soumis au cours du T3-2021.

Une première tentative de désignation PRIME a été initiée en 2018 (EMPA/PRIME/18/038).

Le programme européen PRIME a pour objectif de faciliter le développement des médicaments répondant à un besoin médical non satisfait. Ce programme offre un dialogue précoce avec l'agence pour optimiser le plan de développement des candidats retenus et pour accélérer la mise à disposition du médicament aux patients.

Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques à usage humain (CHMP) a reconnu le besoin médical non satisfait pour les maladies ischémiques aiguës de l'AVC, cependant, en raison du manque de preuve de principe basée sur les informations fournies à ce stade, il avait été décidé de ne pas accorder la désignation PRIME et de proposer une soumission à un stade ultérieur. Sur la base des résultats de tolérance de la première partie de l'étude ACTIMIS (phase 1b/2a en cours dans l'indication proposée) et des derniers résultats de tests *in vitro/in vivo* une nouvelle demande de désignation a été déposée en avril 2021. Le CHMP a renouvelé néanmoins, en réponse à ce dépôt son attente des premières données d'activité chez l'homme avant d'accorder ce statut, ce qui est fidèle à sa doctrine actuelle.

5.8.3.2 Les prochaines étapes réglementaires

Le tableau ci-dessous résume les principales prochaines étapes réglementaires jusqu'à l'enregistrement du glenzocimab.

Étapes	Objectif	Calendrier
Essais Cliniques		
Phase 2/3 ACTISAVE	Obtention des autorisations dans les pays identifiés (France, Allemagne, Danemark, Espagne, République Tchèque, Slovaquie et Etats-Unis)	T3/T4 2021
Programmes Réglementaires US		
Fast Track Designation	Obtention du statut réglementaire sur la base des données de l'étude ACTIMIS	T2 2022
Consultation FDA ('End of Phase 2 Meeting')	Consultation avec la FDA sur la base des données intermédiaires (Partie 1) de l'étude ACTISAVE pour définir le plan de développement jusqu'à l'enregistrement	T1/T2 2023
Breakthrough Therapy Designation	Obtention du statut réglementaire sur la base des données intermédiaires (Partie 1) de l'étude ACTISAVE	T2 2023
Programmes Réglementaires EU		
Consultation EMA	Consultation avec l'agence Européenne pour discuter du plan de développement jusqu'à l'enregistrement	T1/T2 2022

Étapes	Objectif	Calendrier
PRIME	Obtention du statut réglementaire sur la base des données intermédiaires (Partie 1) de l'étude ACTISAVE	T1 2023
Enregistrement		
Demande d'enregistrement US	Dépôt du dossier à la FDA sur la base des résultats de l'étude pivotale ACTISAVE	T4 2025
Demande d'enregistrement EU	Dépôt du dossier à l'EMA sur la base des résultats de l'étude pivotale ACTISAVE	T4 2025

La préparation des dossiers réglementaires pour l'étude de phase 2/3 ACTISAVE a débuté. La première demande d'autorisation a été déposée aux autorités compétentes en France en mai 2021 et a été obtenue en juillet 2021. Les soumissions dans les autres pays identifiés sont planifiées pour Q3 2021. Concernant les États-Unis, une nouvelle consultation réglementaire est prévue Q4 2021 afin de présenter à la FDA le protocole de l'étude.

Il est aussi prévu de candidater auprès de la FDA au programme « Fast Track designation » qui s'adresse aux médicaments intervenant dans le traitement des maladies graves sans solutions thérapeutiques satisfaisantes. La soumission est prévue Q2 2022 afin de pouvoir présenter les résultats complets de l'étude ACTIMIS. Par la suite, l'obtention de données apportant une preuve clinique d'amélioration substantielle tel que prévu via l'étude de Phase 2/3 ACTISAVE permettra à Acticor Biotech de candidater pour le programme de « Breakthrough Therapy Designation » mis en place par l'agence FDA aux États-Unis afin d'accélérer le développement du glenzocimab et son enregistrement.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pourra être envisagée en Europe et aux États-Unis dès la fin de l'étude ACTISAVE si les résultats supportent la caractérisation de l'étude en étude pivotale d'enregistrement. Acticor Biotech pourra faire la demande d'une procédure accélérée si acceptation par les agences, sur des critères d'intérêt majeur pour la santé publique.

Il est prévu toutefois une nouvelle série de consultation d'agence après la réalisation de la première partie (phase 2) de l'étude ACTISAVE. Pour les États-Unis, il s'agira d'un jalon réglementaire stratégique « End-of-Phase 2 Meeting », celui où le plan de développement jusqu'à l'enregistrement est discuté.

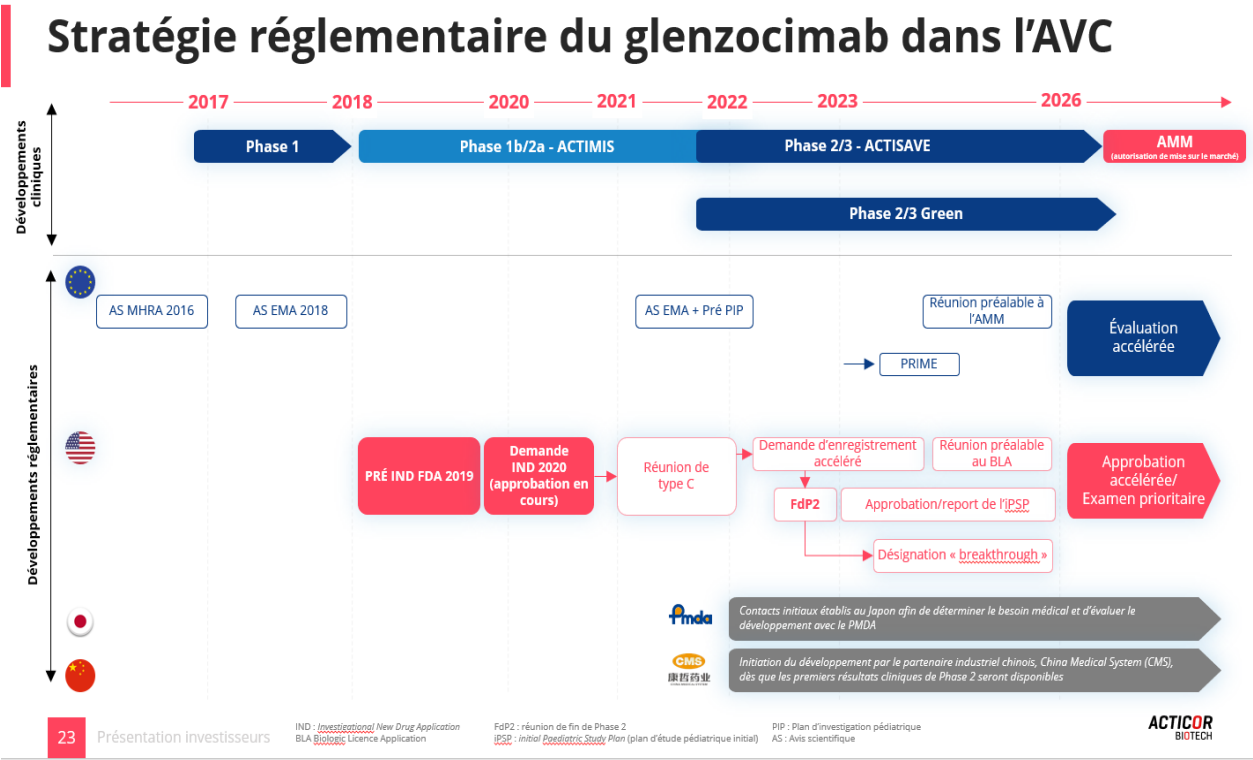
Au-delà de ce programme menant à l'enregistrement sur les deux continents, américain et européen dans l'AVC, il est prévu de continuer à explorer d'autres conditions d'administration du glenzocimab dans l'AVC. Ainsi, le glenzocimab pourrait être une option thérapeutique pour tous les patients victimes d'un AVC ischémique aigu qui ne peuvent pas bénéficier de la meilleure prise en charge actuelle, ce qui, dans la vie réelle, c'est-à-dire hors des centres spécialisés, reste la règle générale dans une grande partie du monde. Il pourra s'agir, une fois la sécurité du traitement bien établie et des preuves d'efficacité obtenues dans les études d'association, de traiter les patients arrivant dans les 12 voire 24 premières heures à l'hôpital (80% des AVC) et notamment au-delà de la fenêtre actuelle d'intervention de 4,5 heures. Ce traitement pourra être ou non en association avec d'autres prises en charge. Idéalement, il pourra s'appuyer sur de l'imagerie avancée indiquant qu'il reste du tissu cérébral à sauver, ou sur d'éventuels biomarqueurs biologiques et/ou génétiques qui restent à développer et qui feront l'objet d'études préalables dédiées. Ces mêmes critères d'accompagnement pourraient permettre à terme la prise en charge par le glenzocimab dès le transfert du patient à partir de son domicile.

Sur le plan réglementaire, il pourra s'agir d'éventuelles extensions d'indication.

En parallèle de cette stratégie réglementaire en Europe et aux États-Unis, des premiers contacts ont été établis au Japon pour déterminer le besoin médical et pour évaluer le développement qui pourrait s'avérer différent compte tenu des spécificités souvent demandées par l'Agence Réglementaire japonaise, le PMDA.

En Chine, le développement sera initié par le Partenaire industriel de la Société, China Medical System (CMS), dès les premiers résultats cliniques de phase 2.

Le tableau ci-dessous donne une vision des différentes étapes réglementaires dans l’AVC :



5.8.4 L’environnement concurrentiel et les nouvelles modalités de prise en charge de l’AVC

La difficulté de développement de nouveaux traitements est liée au risque hémorragique. La GPVI est une cible de choix qui répond à cette attente.

Acticor Biotech a identifié cinq catégories de projets dans l’environnement de la phase aiguë de l’AVC (12 premières heures). Ci-dessous un tableau de synthèse des éléments développés dans la présente section :

Panorama concurrentiel des médicaments dans l'AIS

		Phase de développement	Indication ciblée	Mécanisme d'action	
Cibler la GPVI	Revacept <i>AdvanceCor</i>	Phase 2	Maladie coronarienne/sténose carotidienne	Protéine de fusion GPVI Bloque l'accès de la GPVI à sa cible	glenzocimab ACTICOR BIOTECH ▶ Produit qui ne provoque pas de saignement ▶ Produit conçu avec un meilleur profil de sécurité pour le traitement de l'AIS ▶ Paysage concurrentiel faible et Big Pharmas en attente d'innovation ▶ Glenzocimab , le candidat-médicament le plus avancé pour une mise sur le marché
	Fab αGPVI <i>AdvanceCor</i>	Préclinique	AIS / Maladie coronarienne	Fab anti-GPVI Cible la GPVI	
Compléter l'Alteplase	Argatroban <i>Générique</i>	Phase 3 Promoteur NIH	AIS	Inhibiteur de la thrombine	
	Eptifibatide <i>Générique</i>	Phase 3 Promoteur NIH	AIS	Bloque les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa	
	3K3A-APC ZZ-Biotech	Phase 2	AIS	Variant de la protéine C activée humaine recombinante	
Remplacer l'Alteplase	TMS-007 <i>Biogen</i>	Phase 2	AIS	Activateur du plasminogène	
	Tenecteplase <i>Roche Genentech</i>	Phase 3	AIS	Similaire à l'Alteplase, plus facile à utiliser	
	glenzocimab ACTICOR BIOTECH	Phase 2/3	AIS	Fab anti-GPVI Cible GPVI	

5.8.4.1 Molécules ciblant la GPVI

Le récepteur GPVI été démontré comme une cible thérapeutique prometteuse pour une thérapie anti thrombotique sûre et efficace⁸³.

Revacept (*AdvanceCor*)

Le Revacept est une protéine de fusion composée pour une partie par la protéine GPVI elle-même⁸⁴. La compétition entre le Revacept et les plaquettes pour la liaison au collagène limite le produit dans des indications où le collagène seul induit l'agrégation et au niveau où cette agrégation survient. Les indications seraient limitées aux situations où le collagène des vaisseaux est mis à nu comme la sténose carotidienne, les pathologies coronariennes, les ruptures de plaques d'athérome, etc. Des données de phase 2 ont été publiées récemment dans cette indication, qui confirment le faible risque hémorragique mais ne montrent pas d'efficacité dans le traitement des lésions⁸⁵.

Le glenzocimab en inhibant la totalité des molécules de GPVI à la surface des plaquettes permet d'inhiber l'agrégation plaquettaire quelle que soit la localisation, la nature du thrombus ou de l'embol, y compris la formation de micro-thrombi et la thrombo-inflammation.

Fragment d'anticorps monoclonal anti GPVI (*Morphosys – AdvanceCor*)

Parallèlement au développement du Revacept, la société AdvanceCor a acquis les droits sur plusieurs nouveaux fragments d'anticorps monoclonaux ciblant directement la GPVI.

Ces anticorps pourraient devenir des concurrents potentiels du glenzocimab. Néanmoins, en juin 2021, ces anticorps étaient encore en phase de développement préclinique (source : site internet d'AdvanceCOR) et donc encore loin des phases de développement clinique (clinicalTrial.gov).

Autres entités moléculaires ciblant la GPVI en pré-clinique

⁸³ M Zahid et al., "The Future of Glycoprotein VI as an Antithrombotic Target,," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (December 2012); Indranil Basak et al., "MiR-15a-5p Regulates Expression of Multiple Proteins in the Megakaryocyte GPVI Signaling Pathway,," *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (March 2019); Nigel Mackman et al., "Therapeutic Strategies for Thrombosis: New Targets and Approaches,," *Nature Reviews. Drug Discovery* (May 2020).

⁸⁴ Martin Ungerer et al., "Novel Antiplatelet Drug Revacept (Dimeric Glycoprotein VI-Fc) Specifically and Efficiently Inhibited Collagen-Induced Platelet Aggregation without Affecting General Hemostasis in Humans,," *Circulation* (May 3, 2011).

⁸⁵ Katharina Mayer et al., "Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease: The Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial,," *JAMA Cardiology*, March 31, 2021.

Une revue, publiée en septembre 2019⁸⁶, cite plus d'une dizaine de composés moléculaires ciblant la GPVI. Cette liste importante ne doit pas cependant être traduite directement en potentiels compétiteurs cliniques. En effet, les effets de ces différents composés sont tributaires de leurs sites de fixation à la GPVI et leurs effets induits sur les plaquettes, notamment l'activation plaquettaire et la thrombopénie, leur mode d'administration. Plusieurs de ces molécules, pourraient avoir une place en prévention et être donnés au long cours. Malgré un intérêt de la communauté scientifique pour la GPVI comme cible thérapeutique, le stade de développement du glenzocimab au regard de nouvelles entités moléculaires devrait lui permettre de maintenir son avance dans les indications thrombotiques aiguës.

5.8.4.2 Molécules positionnées en association avec l'alteplase

Repositionnement de molécules existantes

L'argatroban et l'éptifibatide sont des molécules actuellement sur le marché notamment dans la prévention de l'infarctus du myocarde, et sont évaluées par des structures académiques en complément de l'alteplase dans l'AVC⁸⁷.

Un essai de phase 3 dénommé Multi-arm Optimization of Stroke Thrombolysis (MOST), sponsorisé par le NIH aux Etats-Unis, doit inclure 1200 patients et a débuté aux Etats-Unis en 2019⁸⁴. Cet essai vise à évaluer l'éptifibatide (antiagrégant plaquettaire - anti-GPIIb/IIIa développé par GSK) et l'argatroban (anticoagulant - inhibiteur de la thrombine) chez des patients victimes d'un accident ischémique cérébral aigu traités avec du rt-PA par voie IV dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes. Les patients peuvent également recevoir une thrombectomie mécanique endovasculaire.

L'essai MOST témoigne de l'intérêt de renforcer l'efficacité du traitement de référence actuel (alteplase). Cependant, ces deux produits présentent un risque de saignement non négligeable. A ce jour, les recommandations de l'European Stroke Organisation sont de ne pas utiliser ces molécules estimant que les preuves d'efficacité ne sont pas suffisantes⁸⁸.

Nouvelles synergies potentielles avec le traitement par l'alteplase

Un traitement pharmacologique actuellement en fin de phase 2 propose d'associer l'alteplase au 3K3A-APC (ZZ-Biotech, US), une protéine C activée mutée dont les propriétés protectrices des vaisseaux sanguins et anti-inflammatoires permettraient d'éviter la transformation hémorragique des AVC⁸⁹. La mutation de la 3k3A-APC a été réalisée pour lui retirer ses propriétés antithrombotiques et éviter la survenue d'hémorragies cérébrales. Cette stratégie qui permettrait d'éviter l'apparition des formes les plus graves pourrait améliorer l'index thérapeutique de l'alteplase.

En conclusion : plusieurs projets se positionnent en association avec l'alteplase dans un but d'amélioration de l'efficacité. Le glenzocimab semblerait montrer le profil de sécurité le mieux adapté à cette situation.

5.8.4.3 Remplacement du thrombolytique utilisé en première intention par des produits concurrents

⁸⁶ Augusto Martins Lima et al., "From Patients to Platelets and Back Again: Pharmacological Approaches to Glycoprotein VI, a Thrilling Antithrombotic Target with Minor Bleeding Risks.," *Thrombosis and Haemostasis* (November 2019).

⁸⁷ S Iris Deeds et al., "The Multiarm Optimization of Stroke Thrombolysis Phase 3 Acute Stroke Randomized Clinical Trial: Rationale and Methods.," *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, December 9, 2020, 1747493020978345; Xiaochuan Huo et al., "Safety and Efficacy of Tirofiban for Acute Ischemic Stroke Patients with Large Artery Atherosclerosis Stroke Etiology Undergoing Endovascular Therapy.," *Frontiers in Neurology* (February 11, 2021).

⁸⁸ Leo Nicolai et al., "Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy.," *Circulation* (September 22, 2020).

⁸⁹ Patrick Lyden et al., "Final Results of the RHAPSODY Trial: A Multi-Center, Phase 2 Trial Using a Continual Reassessment Method to Determine the Safety and Tolerability of 3K3A-APC, A Recombinant Variant of Human Activated Protein C, in Combination with Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombectomy or Both in Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke.," *Annals of Neurology* (January 7, 2019).

de l'alteplase

A ce jour, seul l'alteplase est autorisé dans le traitement de l'AVC mais d'autres thrombolytiques sont en cours de développement dans cette indication. S'ils ne sont pas des concurrents directs pour le glenzocimab, Acticor Biotech suit néanmoins leur développement car ils pourraient faire évoluer le traitement de référence de l'AVC.

Tenecteplase (Genentech – Boehringer)

Le tenecteplase, aujourd'hui utilisé dans l'infarctus du myocarde, est un variant de l'alteplase portant une mutation changeant notamment ses paramètres pharmacocinétiques. La stabilité et la distribution du tenecteplase dans le sang peut permettre de traiter des patients avec une injection en bolus, plutôt qu'en perfusion d'une heure. De nombreuses méta-analyses d'essai cliniques ont pu établir que le tenecteplase n'a pas une efficacité supérieure (non-infériorité) à l'alteplase dans traitement de l'AVC. Son usage étant plus simple, de nombreux cliniciens à travers le monde commencent à utiliser le tenecteplase en lieu et place de l'alteplase⁹⁰ malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.

Cette évolution probable apparaissant dans les Guidelines⁹¹ ne modifie pas le rationnel d'associer le glenzocimab à un thrombolytique.

La Société prépare les études de développement nécessaires à l'utilisation de glenzocimab en association avec le tenecteplase.

TMS-007 (Biogen):

La molécule TMS-007, isolée à partir de culture du champignon *Stachybotrys microspora*, est un nouveau thrombolytique, activateur du plasminogène⁹², récemment acquis par BIOGEN. Une étude de phase 2a conduite au Japon a montré un effet significatif sur le niveau d'autonomie de patients traités après 3 mois. Cette étude a été réalisée chez des patients non éligibles à l'alteplase.

N-Acetyl Cysteine (NAC)

La NAC est un médicament très largement utilisé comme mucolytique pour fluidifier les sécrétions bronchiques. Il a été montré que ce produit pourrait être utilisé comme thrombolytique dans l'AVC⁹³. Un essai clinique de phase 1/2 est en préparation en France.

5.8.4.4 Limiter la mort neuronale par l'usage de neuroprotecteurs

Parallèlement au développement de nouvelles molécules visant des cibles intravasculaires (thrombolyse, antithrombotiques), les neuroprotecteurs visent à diminuer la quantité de neurones perdus au cours de l'AVC et/ou de permettre un meilleur rétablissement du cerveau.

Cette stratégie de neuroprotection ne remet pas en cause l'impératif absolu de ré-établir le flux sanguin au plus tôt, notamment avec l'aide du glenzocimab et est, à terme, complémentaire de celle d'Acticor Biotech.

5.8.4.5 Traiter les patients plus rapidement grâce aux unités mobiles d'AVC (MSU)

Le déploiement d'unités mobiles (ambulances), équipées d'imagerie, dédiées au traitement de l'AVC (*Mobile Stroke Units* ou MSU) en particulier aux États-Unis, en Norvège, au Royaume-Uni et en Allemagne, vise à permettre de réaliser l'imagerie du cerveau plus rapidement afin d'administrer l'alteplase dans la première heure

⁹⁰ A Thelengana et al., "Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis.," *Acta Neurologica Belgica* (September 2019).

⁹¹ Eivind Berge et al., "European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke.," *European Stroke Journal* (March 2021).

⁹² Eriko Suzuki et al., "Efficacy of SMTP-7, a Small-Molecule Anti-Inflammatory Thrombolytic, in Embolic Stroke in Monkeys.," *Pharmacology Research & Perspectives* (December 5, 2018).

⁹³ Sara Martinez de Lizarrondo et al., "Potent Thrombolytic Effect of N-Acetylcysteine on Arterial Thrombi.," *Circulation* (August 15, 2017).

(« *Golden Hour* »), mais aussi de permettre, le cas échéant, d'avoir recours plus rapidement à la thrombectomie mécanique⁹⁴.

L'étude BEST-MSU dont des résultats intermédiaires ont été présentés en 2021 a évalué cette prise en charge par les services médicaux d'urgence avec imagerie embarquée. L'étude réalisée aux Etats-Unis sur 1047 patients (617 bénéficiant de l'intervention d'une MSU contre 430 patients traités selon le protocole standard) a permis de traiter 97% des patients éligibles à l'alteplase pris en charge par une MSU, versus 79% des patients éligibles traités lors d'une prise en charge standard.

En Allemagne, une étude prospective non randomisée portant sur 1543 patients a montré que l'utilisation de MSU par rapport aux seules ambulances conventionnelles était significativement associée à un taux d'incapacité globale plus faible à 3 mois⁹⁵.

L'objectif de positionnement du glenzocimab, à terme, est de pouvoir être donné le plus tôt possible, voire dans l'ambulance et pendant les 12 premières heures.

5.8.5 Stratégie commerciale : remboursement, stratégie de prix et de commercialisation

Bien que les sujets concernant la prise en charge du coût du médicament et de son remboursement n'aient de traduction effective qu'au moment de la commercialisation de celui-ci, c'est-à-dire une fois obtenue l'autorisation réglementaire de mise sur le marché sur les différents territoires de commercialisation, il importe que les données qui supporteront les dossiers de demande de prise en charge soient largement anticipées pendant le développement clinique du médicament.

Le glenzocimab est, par nature et du fait de la pathologie, destiné à être commercialisé dans la plupart des pays. Les dossiers d'enregistrement seront déposés en priorité en Europe (auprès de l'EMA) et aux Etats-Unis (auprès de la FDA) ainsi qu'en Chine par le partenaire CMS. Comme indiqué, la Société étudie les possibilités d'enregistrement au Japon, et, en particulier, les études nécessaires pour ce pays. Une fois, les premiers enregistrements obtenus, les dossiers pourront être déposés auprès des autres agences.

Cette stratégie enregistrement et prise en charge (Market Access) est d'autant plus importante qu'il n'y a pas eu de nouvelle entité médicamenteuse enregistrée dans cette indication depuis l'alteplase (ACTILYSE®, ACTIVASE®) il y a une vingtaine d'années.

Aussi, il n'existe pas à proprement parler de « marché pharmaceutique » pour ce segment aigu de l'accident vasculaire aigu.

Cependant, le développement des unités neuro-vasculaires un peu partout dans le monde occidental et asiatique a entraîné dans l'intervalle de profonds changements de l'organisation des soins, avec un « parcours patient » idéal comportant un transport médicalisé d'urgence (bientôt assisté de véhicules avec imagerie embarquée), un accueil 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 dans des centres équipés pour la prise en charge immédiate de patients suspects d'AVC chez qui la pratique d'un scanner ou d'une IRM permettra d'identifier le caractère ischémique de l'événement cérébro-vasculaire. S'en suit la mise en route de la thrombolyse intraveineuse (alteplase), en l'absence de contre-indication, et dans la fenêtre des 4,5 heures suivant la survenue identifiée de l'AVC. Pour certains patients, présentant une obstruction des gros vaisseaux proximaux identifiée par l'imagerie vasculaire, la thrombectomie mécanique sera effectuée grâce au plateau technique de neuro-imagerie par des spécialistes formés à cet effet.

Ce « schéma idéal » qui représente un niveau d'investissement significatif à l'échelle d'un pays par l'infrastructure développée, les équipements et les personnels spécialisés permanents ne concerne toutefois que 15 à 20% des patients atteints d'AVC, même si 80% des patients atteints d'AVC se présentent en milieu hospitalier dans les 24 premières heures de leur accident.

⁹⁴ Ritvij Bowry and James C Grotta, "Bringing Emergency Neurology to Ambulances: Mobile Stroke Unit.," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (December 20, 2017).

⁹⁵ Martin Ebinger et al., "Association between Dispatch of Mobile Stroke Units and Functional Outcomes among Patients with Acute Ischemic Stroke in Berlin.," *The Journal of the American Medical Association* (February 2, 2021).

Toutefois, après les 4 à 6 premières heures, les chances d'amélioration sont bien moindres et les traitements les plus efficaces, sauf exception ne sont plus applicables car les risques qu'ils font encourir (hémorragie) l'emportent sur l'espérance de bénéfice.

Les résultats au long cours (à un an par exemple) de la prise en charge au niveau d'un pays donné et différemment pour chaque pays sont donc la somme des meilleures conditions de traitement pour un pourcentage limité de patients et des coûts résultant des moins bonnes conditions également.

Finalement, les indicateurs sont le nombre de patients décédés, ceux qui demeurent sévèrement handicapés et qui nécessitent une assistance pour la vie quotidienne, ceux qui gardent un handicap plus modéré et qui peuvent vivre en quasi-autonomie, ceux qui récupèrent complètement, et enfin ceux qui récidivent plus ou moins rapidement.

La valorisation économique du glenzocimab doit donc tenir compte des différentes facettes de la prise en charge et des différentes options de résultat escomptable.

Associé au meilleur standard de prise en charge, tel que décrit, il s'agit d'obtenir un gain qui reste significatif en termes de bénéfice pour le patient et sa famille. Il ne s'agit pas tant d'éviter des décès que d'améliorer le résultat fonctionnel en diminuant le recours à l'assistance et en améliorant la qualité de vie.

Sur la base de l'actuel programme de phase 2-3, la Société se place précisément dans ce cas de figure.

Elle a donc prévu de développer un modèle de coût-efficacité/coût-utilité basé sur le résultat de l'étude ACTISAVE. Pour cela, la Société s'intéressera au pourcentage de patients supplémentaire par comparaison au placebo qui sera soit en situation parfaitement autonome, soit ne nécessitant pas d'assistance. En effet, sur la base des analyses du NICE (National Institute for Clinical Excellence) britannique qui définit les standards les plus exigeants et reconnus dans l'ensemble des pays occidentaux, le différentiel de coût de prise en charge est le plus large entre patients nécessitant une assistance permanente pour leur vie quotidienne et ceux n'en n'ayant pas besoin. Un modèle dit de « Cost-per-QALY » (*quality-adjusted life-year* soit un coût par année de vie pondérée par la qualité) pourra ainsi être développé et valorisé. En factorisant le prix attendu pour le produit, on peut ainsi définir ce que le « payeur » national ou privé est prêt à payer en regard du service que le médicament lui rend. La consultation des organismes payeurs sera prévue au cours du développement, dans un premier temps pour valider le modèle de valorisation, dans un second pour son exploitation.

La stratégie de la Société est de trouver un ou plusieurs partenaires pour la commercialisation soit de façon précoce, comme c'est le cas pour la Chine avec CMS, soit au moment de la démonstration de l'efficacité clinique dans une indication, soit à la fin du développement et au moment de l'enregistrement. Cette stratégie flexible permettra soit de poursuivre le développement en propre, soit de co-développer, soit de céder les droits d'exploitation.

5.8.6 Partenariats en Asie avec CMS Pharma

La Société a cédé, en 2018, les droits d'exploitation à CMS (China Medical Systems) pour la Chine et un certain nombre de pays asiatiques à l'exception du Japon et de l'Inde. CMS est en charge (à ses frais) du développement, de l'enregistrement et de l'exploitation du glenzocimab dans ces territoires. Acticor Biotech reste en charge de la production de glenzocimab et est chargé d'approvisionner le produit tant au cours du développement que lors de la commercialisation.

Se référer au paragraphe 20.2.1 pour plus de détails.

5.8.7 Partenariat en Europe avec Mediolanum farmaceutici

Mediolanum Farmaceutici avait acquis, en 2016, les droits de commercialisation du glenzocimab en France et en Italie, avec un droit de « reprise » de cette licence dans le cas où un partenaire pharmaceutique global souhaiterait disposer également de ces deux territoires. En juin 2021, Mediolanum est devenu actionnaire d'Acticor Biotech et il a été mis fin à cet accord et aux droits de commercialisation. Aux termes de cet accord, Acticor Biotech dispose désormais de l'ensemble des droits de commercialisation du glenzocimab en Europe.

Se référer au paragraphe 20.3.1 pour plus de détails.

5.8.8 Marché adressable en volume et en prix

5.8.8.1 Marché en volume

L'incidence cumulée de l'accident vasculaire cérébral ischémique aux Etats-Unis, en Europe au Japon et en Chine avoisinera les 4 millions de patients en 2026 (source : *global data AIS Epidemiology forecast to 2022*).

La Société fait l'hypothèse qu'environ 20% de ces patients arriveront à l'hôpital dans un délai de 4,5h afin d'être traité soit avec l'altéplase seul soit la thrombectomie seule, soit avec les deux traitements de référence actuels. Ce taux est situé entre 10 et 15% aujourd'hui selon l'efficacité des parcours de soins des différents pays. Mais ces parcours de soin deviennent plus efficaces avec le temps et il est estimé que le taux de 20% des patients arrivant à l'hôpital dans les 4,5h soit atteint d'ici 5 ans.

La première indication testée avec le glenzocimab dans le cadre de l'essai clinique adaptatif de phase 2/3 ACTISAVE concerne précisément cette population de patients atteints d'un AVC ischémique et traité par un thrombolytique (comme l'Alteplase) et/ou la thrombectomie mécanique, et qui devrait représenter environ 800 000 patients (20% des 4 millions) potentiellement pour le glenzocimab.

Lorsque la fenêtre de traitement du glenzocimab sera ouverte au-delà de 4,5h et jusqu'à 6h, la Société estime qu'environ 25% des patients atteints d'un AVC ischémique pourront être traité ce qui représenterait alors un potentiel de population d'un million de patients par an.

Par ailleurs, la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux dans la plupart des pays est organisée dans des services hospitaliers hautement spécialisés et répertoriés géographiquement de telle façon que les patients ne passent pas par les urgences générales. Dans ce contexte, la Société estime que le nombre limité de prescripteurs, qui sont des centres d'excellence spécialisés dans le traitement de l'AVC travaillant en réseau, ainsi que l'existence de recommandations internationales homogènes permettra de faciliter l'accès au marché du glenzocimab dès lors qu'il aura montré son efficacité.

5.8.8.2 Par région

ACT017 Patients sous traitement										
Part de marché : Indication "Avant 12h"										
K€		Assumptions	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Incidence										
Incidence d'AVC ischémique										
France - Croissance des incidences				1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%
France		99 113		100 600	102 109	103 640	105 195	106 773	108 374	109 999
Italie - Croissance des incidences				1,45%	1,45%	1,45%	1,45%	1,45%	1,45%	1,45%
Italie		204 666		207 634	210 644	213 699	216 797	219 941	223 130	226 363
Les 5 plus importants pays de l'Union Européenne - Croissance des incidences				1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%
Les 5 plus importants pays de l'Union Européenne		690 006		700 356	710 861	721 524	732 347	743 332	754 482	765 805
Autres pays de l'Union Européenne - croissance des incidences				1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Autres pays de l'Union Européenne		407 626		413 740	419 946	426 246	432 639	439 129	445 716	452 400
Total des pays de l'Union Européenne (Grande Bretagne comprise)		1 097 632		1 114 096	1 130 808	1 147 770	1 164 986	1 182 461	1 200 198	1 218 193
Etats-Unis - croissance des Incidences				2,15%	2,15%	2,15%	2,15%	2,15%	2,15%	2,15%
Etats-Unis		811 545		828 993	846 817	865 023	883 621	902 619	922 025	941 839
Chine (dontTaiwan, Hong Kong)		1 525 000		1 525 000	1 525 000	1 525 000	1 525 000	1 525 000	1 525 000	1 525 000
Japon		300 000		300 000	300 000	300 000	300 000	300 000	300 000	300 000
Total des incidences d'AVC ischémique		3 734 177		3 768 090	3 802 624	3 837 793	3 873 608	3 910 080	3 947 223	3 984 352

Source : *global data AIS Epidemiology forecast to 2022*

5.8.8.3 Prix du traitement envisageable pour le glenzocimab et marché adressable

Il est rappelé que la Société n'entend pas commercialiser elle-même son produit glenzocimab mais que sa stratégie est de trouver un ou plusieurs partenaires pour la commercialisation.

Aujourd'hui, sur le marché des thrombolytiques utilisés dans l'accident vasculaire cérébral, la Société prend pour référence l'altéplase dont le prix actuel est d'environ 500€ en France et 5000\$ aux Etats-Unis. L'altéplase a été enregistré en 1996 aux Etats-Unis.

Pour un nouveau traitement comme le glenzocimab, compte tenu du prix de l'altéplase et de son efficacité limitée, la Société estime une fourchette de prix pour le glenzocimab (hospitalier/remboursement) nettement supérieure tout en étant conservatrice. Bien évidemment, les résultats cliniques de tolérance et d'efficacité qui seront obtenus par la Société seront déterminants dans la fixation du prix du glenzocimab par les autorités de santé.

Sur la base de ces hypothèses, sur une fenêtre thérapeutique de 0 à 4,5h les premières estimations de taille de marché pour le glenzocimab sont largement supérieures au milliard de dollars.

5.8.8.4 Coût de fragment d'anticorps monoclonalrication du glenzocimab

Toutes les études que la Société a menées jusque-là convergent vers l'obtention d'un coût de fabrication du glenzocimab à grande échelle (réacteurs d'une capacité de 10.000l environ) compatible avec les standards de l'industrie pharmaceutique et le coût de traitement envisagé (correspondant à la dose envisagée dans l'accident vasculaire cérébral).

5.9 Développement dans d'autres indications

L'action du glenzocimab est également étudiée dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire sévère (SDRA) chez les patients infectés par le SARS-Cov-2 (Covid-19) (Essai GARDEN dont les résultats sont attendus au premier trimestre 2022). L'objectif est de limiter la contribution des plaquettes à l'inflammation pulmonaire incontrôlée et prévenir les complications en aval dues à des conditions pro-thrombotiques sans induire de saignement indésirable.

De même, des essais cliniques sont envisagés avec glenzocimab dans les indications de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST de l'électrocardiogramme (STEMI) (Essai LIBERATE dont l'initiation est prévue au premier semestre 2022 et les résultats attendus pour fin 2024) et de l'embolie pulmonaire (essai de Phase 2 exploratoire dont l'initiation est prévue fin 2022 et les résultats attendus pour juin 2024).

Compte tenu du mode d'administration du produit en perfusion intraveineuse, la Société n'envisage toutefois pas à ce stade, sans nouveau développement, de viser des marchés chroniques ou celui de la prévention.

La Société envisage également le développement d'un biomarqueur génétique de l'AVC ainsi que d'un biomarqueur de test sanguin utilisant les résultats de signature transcriptomique de singe.

5.9.1 Phase 2 chez les patients atteints du SRAS-Cov-2 (Covid-19) avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (étude GARDEN)

Une phase 2 (ACT-CS-006, étude GARDEN) est en cours en France et au Brésil pour évaluer la tolérance et l'efficacité du glenzocimab chez les patients atteints du syndrome respiratoire aigu sévère infecté par COVID-19 (SARS-Cov-2).

Date de première inclusion :	Décembre 2020
Date de fin d'inclusion :	Juin 2021
Disponibilité du rapport sur les résultats :	1 ^{er} trimestre 2022
Nombre de patients recrutés évaluable :	62
Localisation	France et Brésil
Promoteur	ACTICOR BIOTECH

5.9.1.1 Contexte

Le Coronavirus, Sars-CoV-2, est l'agent étiologique de COVID-19. Les symptômes initiaux les plus courants de la Covid-19 sont polymorphes et incluent un syndrome respiratoire. En cas d'aggravation, la dyspnée (difficulté respiratoire) est le symptôme le plus courant et s'accompagne souvent d'hypoxémie (chute de l'oxygène dans le sang). La progression peut se faire vers une insuffisance respiratoire et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui va nécessiter une ventilation artificielle et des soins de réanimation.

Le diagnostic de Covid-19 peut être établi sur la base d'une histoire clinique suggestive et de détection de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans les sécrétions nasales ou respiratoires (par PCR). La radiographie thoracique et/ou le scanner montrent fréquemment des opacités de verre dépoli dans plus de 50% du champ pulmonaire.

5.9.1.2 Rationnel scientifique

Des études récentes ont montré l'implication des plaquettes dans des lésions pulmonaires liées au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)⁹⁶. Les plaquettes sont reconnues pour leur rôle inflammatoire et en tant que cellules effectrices immunitaires dans les poumons. Elles constituent un important réservoir circulant pour de nombreux médiateurs solubles qui comprennent des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance pro-fibrotiques. Les plaquettes interagissent avec les leucocytes et les cellules endothéliales avec un impact sur la perméabilité endothéliale et l'intégrité vasculaire.

La numération plaquettaire est souvent modifiée dans les formes graves et la thrombocytopénie est associée à un mauvais pronostic du SDRA, un phénomène déjà noté dans le contexte de l'infection grippale H1N1⁹⁷. Le poumon enflammé est un site de séquestration plaquettaire avec des thrombus de fibrine dans des micro-vaisseaux et dans les alvéoles pulmonaires elles-mêmes. Le dépôt intravasculaire de fibrine et la formation de thrombi plaquettaires-fibrine sont des caractéristiques essentielles bien connues des lésions pulmonaires aiguës (ALI)⁹⁸.

L'observation de la baisse des taux plasmatiques de fibrinogène associés à des D-dimères élevés signent chez les patients infectés par Covid-19 un état pro-thrombotique, témoignant d'une accumulation anormale de fibrine et de plaquettes dans les poumons, contribuant à l'ALI et à son évolution vers la fibrose pulmonaire. Cet état est donc associé à un mauvais pronostic.

Enfin, il a été montré que des souris rendues déficientes en GPVI sont protégées contre le développement et les conséquences létales de fibrose pulmonaire aigue provoquée expérimentalement (Boulaftali et al, personnel communication, INSERM).

5.9.1.3 Descriptif de l'étude GARDEN

Le glenzocimab est actuellement testé dans un essai clinique de phase 2 en double aveugle (ACT-CS-006, GARDEN, NCT04659109) chez des patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au Sars-Cov-2. Un groupe de 62 patients a reçu par perfusion IV 1000 mg de glenzocimab ou un placebo pendant 6 heures aux jours 1, 2 et 3 dans le but de prévenir l'aggravation du processus pathologique du SDRA (principal critère de jugement au jour 4). 62 patients évaluable ont été recrutés en France et au Brésil.

Le critère principal est l'efficacité mesurée au 4^{ème} jour et repose sur l'absence d'aggravation mesurée sur plusieurs paramètres objectifs.

A ce jour, les données préliminaires de pharmacovigilance, tel que confirmé par le Comité de Surveillance Indépendant du Médicament (DSMB) pour cet essai, suggèrent que le glenzocimab est un médicament sûr et bien toléré chez les patients atteints du SDRA lié à la COVID-19.

5.9.1.1 Stratégie réglementaire

L'étude de phase 2 GARDEN sur des patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au SRAS-Cov-2a été approuvée par les autorités compétentes en France et au Brésil au T4-2020.

En cas de succès de l'étude et compte tenu des incertitudes liées à la pandémie la Société envisage de rechercher un partenaire pharmaceutique ou, en cas d'obtention de financement public, de conduire elle-même des études additionnelles sur cette indication.

⁹⁶ Elizabeth A Middleton et al., "Amicus or Adversary Revisited: Platelets in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome," *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* (July 2018).

⁹⁷ Juan Carlos Lopez-Delgado et al., "Thrombocytopenia as a Mortality Risk Factor in Acute Respiratory Failure in H1N1 Influenza," *Swiss Medical Weekly* (April 18, 2013).

⁹⁸ Fernando A Bozza et al., "Amicus or Adversary: Platelets in Lung Biology, Acute Injury, and Inflammation," *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* (February 2009).

5.9.2 Le Développement clinique dans l'embolie pulmonaire

5.9.2.1 Épidémiologie de l'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie thromboembolique initialement veineuse (le plus souvent des membres inférieurs) qui entraîne une morbidité et une mortalité importantes. L'EP représente la troisième cause la plus fréquente de décès d'origine cardiovasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. L'incidence se situerait aux alentours de 100/100.000 soit plus de 50.000 cas en France par an⁹⁹; cette incidence aurait doublé pendant la pandémie de COVID-19¹⁰⁰. L'estimation d'une incidence moyenne en Europe de 0,95/1000 conduit à un nombre d'environ 300.000 cas par an en Europe¹⁰¹.

Les résultats de l'étude rétrospective aux US¹⁰² démontrent que la mortalité par embolie pulmonaire a augmenté au cours de la dernière décennie.

5.9.2.2 Traitements actuels de l'embolie pulmonaire et leurs limitations

L'embolie pulmonaire peut prendre plusieurs formes en fonction de l'importance de l'obstruction, du terrain du patient (en particulier cardiaque), de l'âge et des co-morbidités. Il est ainsi possible de distinguer les embolies pulmonaires à faible risque (60 à 70%), les embolies sub-massives (25 à 30%) et les embolies pulmonaires massives (10 à 15%). Les embolies pulmonaires à faible risque sont celles dans lesquelles les fonctions hémodynamiques sont conservées et, en particulier, l'absence de retentissement sur le cœur (ventricule droit). Ces embolies sont traitées par les seuls anticoagulants.

Dans les embolies pulmonaires sub-massives et massives le traitement recommandé par les Guidelines¹⁰³ est la thrombolyse chez les patients qui ne présentent pas de risque hémorragique.

En raison du risque de saignement lié à l'utilisation de la thrombolyse elle n'est pas utilisée dans les cas d'embolie pulmonaire modérée ou légère, même si, théoriquement l'alteplase dispose de cette indication enregistrée il y a de nombreuses années.

Par défaut, on a habituellement recours à l'utilisation des anticoagulants pour le traitement de l'embolie pulmonaire, car celle-ci a également un effet préventif sur les récidives. Le traitement de référence, de la phase aigüe, est l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et le relais est pris par les anticoagulants par voie orale.

Les anticoagulants ne modifient pas la nature et l'évolution du thrombus constitué, les patients restent avec une obstruction des artères pulmonaires qui va durer plusieurs semaines ou mois après l'épisode embolique. Responsable de dyspnée (c'est-à-dire d'essoufflement) à l'effort et éventuellement au repos, d'oppression thoracique et parfois de désordres cardio-vasculaires, conséquences d'un fonctionnement cardiaque contraint par de mauvaises conditions ventilatoires, l'embolie pulmonaire de gravité moyenne altère la qualité de vie et met en danger des patients fragilisés sur le plan cardiaque et tensionnel. 15 à 30% des patients présentent un thrombus résiduel à la scintigraphie pulmonaire un an après l'épisode initial¹⁰⁴

Il y a donc un rationnel à mettre au point des traitements pouvant accélérer la fibrinolyse, c'est-à-dire la dissolution du caillot obstruant les artères pulmonaires : (i) soit en complément de l'alteplase, en permettant d'en réduire les doses, (ii) soit en facilitant et complétant la fibrinolyse physiologique, c'est-à-dire le processus que l'organisme met en œuvre pour venir à bout de l'obstacle artériel pulmonaire.

⁹⁹ Eric Bénard, Antoine Lafuma, and Philippe Ravaud, "Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease[.],” *Presse Medicale* (March 26, 2005).

¹⁰⁰ Marie Hauguel-Moreau et al., "Occurrence of Pulmonary Embolism Related to COVID-19.,” *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, October 6, 2020.

¹⁰¹ Stephan N Willich et al., "Pulmonary Embolism in Europe – Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work”. *Thrombosis Research* 2018, 170, 181-191

¹⁰² Karlyn A Martin et al., "Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018.,” *Journal of the American Heart Association* (September 2020).

¹⁰³ European Society of Cardiology 2019, European Society of Vascular Surgery 2021.

¹⁰⁴ Meredith Turetz et al., "Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism”. *Semin Intervent Radiol*, 2018, 35, 92-98

Le glenzocimab, compte tenu de l'absence de risque hémorragique, en association avec l'Alteplase, permettrait de traiter les embolies sub-massives et massives et de réduire les doses de fibrinolytiques et ainsi de diminuer le risque hémorragique du produit tout en assurant une dissolution du thrombus.

5.9.2.3 *Projet de lancement d'une étude clinique de phase 2 exploratoire*

L'essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et comprenant 4 cohortes de 12 patients (au total 48 patients), comparera la tolérance et l'efficacité du glenzocimab à sa dose thérapeutique (1000mg) à celle du placebo, dans le traitement de patients avec embolie pulmonaire massive ou submassive traitée par Actilyse® à 3 doses différentes, toutes inférieures à la dose habituelle recommandée, et sans Actilyse®. Dans tous les cas, le standard de prise en charge (Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM)) serait maintenu.

Douze patients seront randomisés par blocs de 4 dans un rapport de 3:1 (glenzocimab : placebo) pour chaque cohorte, et les patients seront admis dans l'ordre croissant des doses.

L'objectif de la Société est de démarrer cet essai au dernier trimestre 2022 dans 4 à 6 centres européens. Le recrutement durera 1 an et les résultats seront attendus au second trimestre 2024.

En fonction des résultats, la Société pourrait envisager de poursuivre le développement par une étude de phase 3 dans cette pathologie pouvant représenter plus de 200.000 patients en Europe et aux USA.

5.9.3 *Le développement clinique dans l'infarctus du myocarde*

L'infarctus du myocarde est la pathologie cardiovasculaire la plus répandue dans le monde et elle implique des phénomènes de thromboses coronariennes dans lesquels la GPVI joue un rôle important en tant que récepteur des plaquettes au collagène et à la fibrine.

Un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST de l'électrocardiogramme (STEMI) est l'une des formes les plus courantes d'infarctus du myocarde. Il se produit à la suite de l'occlusion d'une ou plusieurs artères coronaires qui irriguent le cœur. La cause de cette perturbation brutale du flux sanguin est généralement la rupture d'une plaque d'athérome, l'érosion, la fissuration ou la dissection des artères coronaires qui se traduisent par un thrombus obstruant.

La GPVI est par conséquent une cible idéale pour le traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du ST. La GPVI joue plusieurs rôles majeurs dans la thrombose mais seulement un rôle minimal dans l'hémostase. La Société prévoit donc d'étudier si un inhibiteur de la GPVI, le glenzocimab, améliore la taille de l'infarctus du myocarde chez les patients atteints de STEMI.

5.9.3.1 *Épidémiologie de l'infarctus du myocarde*

À l'échelle mondiale, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime que 7,4 millions de décès sont dus à maladie coronarienne en 2015. Parmi ces maladies, L'infarctus du myocarde est la pathologie cardiovasculaire la plus répandue dans le monde (Epidemiology of Myocardial Infarction¹⁰⁵).

L'incidence annuelle estimée de l'infarctus du myocarde (IM) aux États-Unis est de 550 000 nouveaux cas et 200 000 cas récurrents¹⁰⁶. Les taux de mortalité à 30 jours chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec élévation du ST de l'électrocardiogramme (STEMI) se situent entre 2,5% et 10%. Environ 120 000 infarctus du myocarde sont répertoriés en France chaque année. Bien que la mortalité à 30 jours ait chuté de manière spectaculaire depuis une quinzaine d'années (près de 70%), dans 10% des cas, le patient meurt dans l'heure qui suit l'infarctus et, dans 15%, le décès survient dans l'année. Fait marquant, les femmes jeunes sont de plus en plus touchées : en 2010, 25 % des moins de 60 ans avaient déjà fait un infarctus alors qu'elles n'étaient que 10% en

¹⁰⁵ Joshua Chadwick Jayaraj et al., "Epidemiology of Myocardial Infarction," in *Myocardial Infarction*, ed. Burak Pamukçu (IntechOpen, 2019).

¹⁰⁶ Hina Akbar et al., "Acute ST Elevation Myocardial Infarction," in *StatPearls* (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021).

1995. Ce qui rend l'infarctus du myocarde plus meurtrier que le cancer du sein. En cause : le tabagisme essentiellement, en explosion chez les femmes¹⁰⁷.

5.9.3.2 Traitements actuels de l'infarctus du myocarde et leurs limitations

L'intervention coronarienne percutanée est le principal traitement d'urgence de l'infarctus du myocarde avec élévation du ST de l'électrocardiogramme (STEMI). Cela implique généralement de déloger le thrombus des principales artères coronaires à l'aide d'un cathéter, mais cela peut conduire à une obstruction micro vasculaire en aval. On pense que l'embolisation du thrombus et l'oblitération de la lumière par les agrégats plaquettaires-neutrophiles jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'obstruction micro vasculaire. Malgré la double thérapie antiagrégant plaquettaire utilisée en routine, environ 40% des patients atteints d'infarctus du myocarde avec élévation du ST développent une obstruction micro vasculaire et ces patients présentent un risque particulièrement élevé d'événements cardiovasculaires majeurs subséquents d'environ 20% au cours de la première année. Les inhibiteurs des récepteurs aux GPIIb/IIIa sont capables de réduire l'obstruction micro vasculaire s'ils sont administrés directement dans le système vasculaire coronaire. Cependant, l'utilisation de ces médicaments est limitée par leur risque hémorragique.

5.9.3.3 Le rationnel scientifique pour le glenzocimab dans l'infarctus du myocarde

La GPVI est une cible idéale pour le traitement des STEMI car elle semble avoir plusieurs rôles majeurs dans la thrombose. La Société prévoit donc d'étudier l'efficacité du glenzocimab administré très précocement pour diminuer la taille de l'infarctus du myocarde chez les patients atteints de STEMI. Dans les modèles animaux, il a été démontré que l'inhibition de la GPVI plaquettaire améliore la micro-perfusion suite à l'obstruction d'une artère coronaire, entraînant une réduction de la taille de l'infarctus du myocarde¹⁰⁸.

5.9.3.4 L'étude clinique de phase 2 (LIBERATE)

Cette étude sera menée par l'Université de Birmingham (UK) sous la direction Professeur John Townend, du Docteur Mark Thomas et du Professeur Robert Storey, en collaboration avec le Professeur Steve Watson, spécialiste de la GPVI.

Il s'agira d'une étude de Phase 2b, randomisée (1:1) glenzocimab 1000 mg vs placebo, en double aveugle, placebo-contrôlée, pour évaluer la tolérance, l'efficacité et le mécanisme de l'inhibition de la GPVI plaquettaire en tant que traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST chez les patients atteints de STEMI.

Le but de cette étude est de déterminer si le glenzocimab améliore la taille de l'infarctus du myocarde chez les patients atteints de STEMI par imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM), 9 à 15 semaines après l'infarctus.

La taille de l'étude envisagée est de 200 patients à recruter (100 par bras).

La durée de l'étude sera de 25 mois (9 mois pour la mise en place de l'étude, 12 pour le recrutement de l'étude et 4 pour le nettoyage des données).

Deux sites au Royaume-Uni (Birmingham et Sheffield).

L'étude pourra démarrer au premier semestre 2022 et ses résultats sont attendus fin 2024. Le promoteur de cette étude LIBERATE sera l'Université de Birmingham.

En cas de résultats positifs de cette étude, la Société recherchera un partenaire pharmaceutique pour mener les études de phase 3 nécessaires à l'enregistrement d'un nouveau médicament dans cette indication.

¹⁰⁷Fondation pour la recherche médicale : <https://www.frm.org/recherches-maladies-cardiovasculaires/infarctus-du-myocarde/l-infarctus-du-myocarde-en-chiffres>

¹⁰⁸ Christina Pachel et al., "Inhibition of Platelet GPVI Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (April 2016). Christina Pachel et al., "Inhibition of Platelet GPVI Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury.," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (April 2016).

5.9.4 Le développement d'un biomarqueur génétique de l'AVC

5.9.4.1.1 Contexte

Acticor Biotech a également acquis fin 2019, la société française AVCare qui développe un biomarqueur de la phase précoce de l'AVC. Ce diagnostic potentiel a pour objectif de devenir un « point of care », c'est-à-dire un diagnostic dès les premiers symptômes de l'AVC, soit sur le lieu de prise en charge du patient, soit dans l'ambulance. Un tel diagnostic permettrait de commencer le traitement dans l'ambulance ou à l'arrivée du patient à l'hôpital, c'est-à-dire sans attendre l'imagerie.

5.9.4.1.2 Besoin médical

A la phase aiguë des maladies neurovasculaires, il est nécessaire d'avoir un diagnostic précoce mais aussi d'avoir des informations sur le pronostic pour optimiser les traitements en phase aiguë et chronique. Malgré le développement de l'imagerie cérébrale, il y a encore de la place pour une amélioration du diagnostic notamment parce que l'imagerie cérébrale prend du temps et que dans la grande majorité des cas elle ne peut être effectuée qu'une fois le patient arrivé à l'hôpital. Parfois, elle est peut-être aussi être disponible dans les véhicules mobiles d'urgence pour les AVC.

Un test biologique rapide pour le diagnostic de l'AVC permettant d'affirmer le diagnostic (et d'éliminer une autre pathologie neurologique, une hypoglycémie majeure, etc..) et de différencier l'AVC ischémique de l'AVC hémorragique et des accidents ischémiques transitoires (AIT) serait extrêmement utile pour orienter le patient et commencer un traitement.

Un test biologique rapide s'est déjà révélé utile dans les maladies cardiovasculaires : la troponine pour l'infarctus du myocarde, le BNP (Brain Natriuretic Peptide) pour l'insuffisance cardiaque, les D-dimères dans l'embolie pulmonaire.

5.9.4.1.3 La solution : la recherche de biomarqueurs ARN cliniquement utiles

Les biomarqueurs sanguins de l'AVC ischémique présentent un défi considérable en raison du manque de sang directement en contact avec le cerveau. Néanmoins, de plus en plus de preuves suggèrent que les protéines périphériques, nucléiques des acides ou des lipides peuvent être utilisés pour confirmer le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique et pour surveiller la progression de la maladie. À ce jour, cependant, aucun n'a été mis en œuvre dans la pratique clinique. Les biomarqueurs protéiques ont été plus largement étudiés, mais aucun test de diagnostic ne s'est avéré parfaitement précis, en raison de problème de sensibilité ou de spécificité¹⁰⁹.

L'utilisation de l'ARN comme marqueur diagnostique est un domaine émergent soutenu par son application clinique dans le diagnostic du cancer du sein, de la coronaropathie et des maladies infectieuses¹¹⁰. Les études sur l'ARN comme biomarqueur diagnostique dans l'AVC ischémique aigu sont rares, et comprennent seulement un petit nombre de patients inclus à la phase aiguë de l'infarctus¹¹¹.

Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour l'ARN non-codant comme biomarqueur potentiel de l'AVC en tant que facteur de risque, mais pas à la phase aiguë de l'AVC¹¹².

¹⁰⁹ Suk Jae Kim, Gyeong Joon Moon, and Oh Young Bang, "Biomarkers for Stroke.," *Journal of Stroke* (January 31, 2013).

¹¹⁰ Glen C Jickling et al., "RNA in Blood Is Altered Prior to Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke.," *Annals of Neurology* (August 2013).

¹¹¹ Huichun Xu et al., "Gene Expression in Peripheral Blood Differs after Cardioembolic Compared with Large-Vessel Atherosclerotic Stroke: Biomarkers for the Etiology of Ischemic Stroke.," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (July 2008); Boryana Stamova et al., "Gene Expression Profiling of Blood for the Prediction of Ischemic Stroke.," *Stroke* (October 2010).

¹¹² Robert Meller et al., "Blood Transcriptome Changes after Stroke in an African American Population.," *Annals of Clinical and Translational Neurology* (February 2016); Eric Mick et al., "Stroke and Circulating Extracellular Rnas.," *Stroke* (April 2017).

Un modèle de primate non humain¹¹³, avec injection de thrombine humaine dans l'artère cérébrale moyenne a été utilisé par AVCare et l'étude¹¹⁴ a révélé que les échantillons ischémiques et non ischémiques peuvent être distingués sur la base de leurs profils d'expression 6 heures après l'ischémie. Les gènes identifiés comme étant régulés à la hausse appartiennent aux voies impliquées dans la mort cellulaire et dans la réparation de l'ADN. La comparaison des gènes exprimée différemment dans le cerveau et le sang a révélé un recoupement significatif de l'expression des gènes. Ensemble, ces résultats indiquent la possibilité d'identifier un AVC ischémique par profil transcriptomique dans le cerveau et le sang. 9 gènes régulés à la hausse et qui sont présents à la fois dans le cerveau et le sang ont été identifiés et servent de base dans l'étude clinique chez l'homme.

5.9.4.1.4 Développement d'un biomarqueur de test sanguin utilisant les résultats de signature transcriptomique de singe

La Société propose de traduire les données générées sur les singes vers les humains. Une étude clinique est en cours au CHU de Brest pour vérifier chez des patients atteints d'AVC que la signature génétique brevetée à partir d'une étude chez le primate se retrouve chez l'homme. Les gènes régulés à la hausse identifiés à la fois dans le cerveau ischémique et dans le sang périphérique dans le modèle primate de l'AVC ischémique seront étudiés dans des échantillons de 20 patients ischémiques, 20 patients hémorragiques et sur témoins appariés.

La Société regardera ensuite les protéines correspondantes afin de pouvoir éventuellement développer un test de détection rapide comme déjà réalisé dans d'autres maladies cardio-vasculaires. Les premiers résultats sont attendus au premier semestre 2022.

En cas de résultats positifs, la Société cherchera un partenaire de diagnostic afin de valider le test et de développer le « kit » et « l'instrument » permettant d'envisager le diagnostic « au lit du malade ».

5.10 Développement pharmaceutique et propriété intellectuelle



5.10.1 Le développement pharmaceutique du glenzocimab

5.10.1.1 Glenzocimab : description du produit

Le glenzocimab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé composé d'un fragment de chaîne lourde (227 acides aminés) et une chaîne légère (219 acides aminés) associée de manière covalente par des ponts disulfures. Le glenzocimab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) en utilisant la technologie d'expression des protéines GPEx de la société américaine Catalent Biologics.

¹¹³ Maxime Gauberti et al., "Thrombotic Stroke in the Anesthetized Monkey (Macaca Mulatta): Characterization by MRI--a Pilot Study.," *Cerebrovascular Diseases* (February 16, 2012).

¹¹⁴ LeeAnn Ramsay et al., "Blood Transcriptomic Biomarker as a Surrogate of Ischemic Brain Gene Expression.," *Annals of Clinical and Translational Neurology* (September 2019).

5.10.1.2 Formulation, stabilité et modalités de stockage du glenzocimab

Le glenzocimab est formulé pour une administration intraveineuse (IV) sous forme de produit stérile liquide contenant 20 mM de citrate de sodium et 130 mM de chlorure de sodium à un pH de 5,0. Il est fourni pour les essais cliniques dans des flacons en verre contenant 50 ml de produit à une concentration de 10 mg / mL. Aucun conservateur n'est utilisé, le flacon étant conçu pour une utilisation unique.

Le glenzocimab doit être conservé liquide entre 2 et 8 °C. Sa durée de conservation est de 36 mois.

5.10.1.3 Production du glenzocimab

La production d'un lot de glenzocimab se fait en 2 étapes :

- la production de la substance active à partir de la lignée CHO
- le remplissage aseptique de flacon de 50 ml contenant 10mg/ml de glenzocimab.

Les référentiels réglementaires pour la production de lots de produits pharmaceutiques dans les essais cliniques sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Depuis le début du développement, la production pharmaceutique des lots de la substance active a été réalisée pour Acticor Biotech par la Société Merck Millipore (France).

Le remplissage aseptique a été réalisé initialement par la société Disposable Lab (France) puis par la société Bioconnection (Pays-Bas).

En vue de l'autorisation de mise sur le marché du glenzocimab dans l'AVC qui ferait suite au succès de l'essai de Phase 2/3 ACTISAVE en Europe et aux Etats-Unis, la Société étudie actuellement avec des sous-traitants les étapes de validation et de transposition industrielle nécessaires au plan réglementaire.

Conformément à la section 3.1.3, Acticor Biotech dépendra de la conclusion de partenariats avec un ou plusieurs partenaires pharmaceutiques susceptibles d'assurer la commercialisation à grande échelle du produit candidat dans l'hypothèse où l'autorisation de mise sur le marché serait obtenue.

5.10.2 Brevets, licences, marques et noms de domaine

5.10.2.1 Politique de protection de la propriété intellectuelle

L'obtention de brevets sur ses produits et technologies constitue pour Acticor Biotech un enjeu important. Aussi, le dépôt de demandes de brevets protégeant les produits et la technologie développés est systématiquement privilégié par la Société.

L'identification, la définition, la rédaction et le suivi des demandes de brevets sont confiés au cabinet français ICOSA (Paris).

L'identification d'une invention brevetable donne généralement lieu au dépôt d'une demande de brevet prioritaire Européenne. Toutes les demandes de brevet de la Société sont étendues à l'étranger, via la procédure PCT. Les territoires retenus comprennent en particulier l'Europe, les Etats-Unis, l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Israël, le Japon, la Corée du Sud, le Mexique, la Nouvelle-Zélande, la Russie, Singapour, l'Afrique du Sud et Hong-Kong.

A ce jour, trois familles de brevet en lien avec le glenzocimab ont été déposées par la Société, qui sont détaillées aux paragraphes ci-après. La première famille de brevet protège spécifiquement le glenzocimab (famille 2 ci-dessous), les deuxième et troisième familles couvrent l'utilisation thérapeutique du glenzocimab (familles 3 et 4 ci-dessous).

Par ailleurs, la Société détient des droits d'exploitation exclusifs sur deux familles de brevet protégeant respectivement le fragment d'anticorps monoclonal 9O12 (anticorps parent de glenzocimab, famille 1 ci-dessous), et une méthode permettant de diagnostiquer l'AVC (famille 5 ci-dessous).

Certains brevets ou demandes de brevets issus d'une coopération avec INSERM, UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7, UNIVERSITÉ PARIS XIII, et UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11 sont détenus en copropriété avec ces organismes.

Dans tous les cas, la Société détient la jouissance exclusive des droits d'exploitation commerciale des inventions concernées. Un contrat définit les redevances que Acticor Biotech devra verser à ses copropriétaires (se référer au paragraphe 20.1).

5.10.2.2 Nature et couverture des brevets

5.10.2.2.1 Produits

5.10.2.2.1.1 Fragment d'anticorps monoclonal 9O12 (famille 1)

Cette famille de brevet couvre le fragment d'anticorps monoclonal 9O12, un fragment d'anticorps monoclonal non humanisé à l'origine du glenzocimab.

Cette famille comprend des brevets délivrés en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

Cette famille est détenue par INSERM, qui a concédé à la Société la jouissance exclusive des droits d'exploitation commerciale de cette invention.

5.10.2.2.1.2 Glenzocimab (famille 2)

Cette famille de brevet couvre le glenzocimab, ainsi que l'utilisation du glenzocimab pour traiter une maladie cardiovasculaire.

Cette famille comprend un brevet délivré aux Etats-Unis. Des demandes de brevet sont en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis (où une demande divisionnaire a été déposée), en Australie, au Brésil, au Canada, en Chine, en Israël, au Japon, en Corée du Sud, au Mexique, en Nouvelle-Zélande, en Russie, en Afrique du Sud et à Hong-Kong. A Singapour, la procédure de délivrance est en cours.

Cette famille est détenue en copropriété avec INSERM, UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7, UNIVERSITÉ PARIS XIII, et UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11. La Société détient la jouissance exclusive des droits d'exploitation commerciale de cette invention.

Cette famille a été complétée par deux autres familles (familles 3 et 4 ci-dessous, protégeant respectivement un régime d'administration spécifique de glenzocimab, et l'utilisation du glenzocimab pour traiter ou prévenir le syndrome de détresse respiratoire aigu chez des patients COVID).

5.10.2.2.2 Utilisation thérapeutique

5.10.2.2.2.1 Régime d'administration (famille 3)

Cette famille de brevet couvre une méthode thérapeutique (en particulier pour le traitement d'une maladie cardiovasculaire) comprenant l'administration de glenzocimab selon un régime d'administration spécifique.

Cette famille comprend un brevet délivré en Australie. Des demandes de brevet sont en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis, au Brésil, au Canada, en Chine, en Israël, au Japon, en Corée du Sud, au Mexique, en Nouvelle-Zélande, en Russie, à Singapour, en Afrique du Sud et à Hong-Kong.

Cette famille est détenue en copropriété avec INSERM, UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7, UNIVERSITÉ PARIS XIII, et UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11. La Société détient la jouissance exclusive des droits d'exploitation commerciale de cette invention.

5.10.2.2.2.2 COVID sévère (famille 4)

Cette famille de brevet couvre l'utilisation du glenzocimab pour le traitement ou la prévention du syndrome de détresse respiratoire aigu (ARDS), en particulier chez des patients atteints de COVID.

Cette famille comprend une demande internationale (PCT).

Cette famille est détenue par la Société.

5.10.2.2.3 Méthode diagnostique (famille 5)

Cette famille de brevet couvre une méthode diagnostique de l'AVC basée sur la détermination d'une signature d'expression de gènes.

Cette famille comprend des demandes en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis, en Australie, au Brésil, au Canada, en Chine, en Israël, au Japon, en Corée du Sud, au Mexique, en Nouvelle-Zélande, en Russie, à Singapour, en Afrique du Sud et à Hong-Kong.

Cette famille est détenue par le CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE BREST, ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG, INSERM et UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE. La Société détient la jouissance exclusive des droits d'exploitation commerciale de cette invention.

5.10.2.2.3 Tableaux récapitulatifs

5.10.2.2.3.1 Famille 1

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
PCT	PCT/EP2007/061569 (2007-10-26)	WO2008/049928 (2008-05-02)	---	Engagé	
Europe	EP07821929.2 (2007-10-26)	EP2089432 (2009-08-19)	EP2089432 (2013-08-07)	Brevet délivré (pays de validation : Allemagne, Espagne, France, Grande-Bretagne et Italie)	2027-10-26
Japon	JP20090533871 (2007-10-26)	JP2010507383 (2010-03-11)	JP5501765 (2014-05-28)	Brevet délivré	2027-10-26
Japon (division)	JP20130041008 (2007-10-26)	JP2013150617 (2013-08-08)	JP5744937 (2015-07-08)	Brevet délivré	2027-10-26
Etats-Unis d'Amérique	US12/312080 (2007-10-26)	US2011/182899 (2011-07-28)	US9045538 (2015-06-02)	Brevet délivré	2027-10-26
Etats-Unis d'Amérique (division)	US13/724134 (2007-10-26)	US2013/189259 (2013-07-25)	US9045540 (2015-06-02)	Brevet délivré	2027-10-26

* Excluant les éventuels certificats complémentaires de protection, patent term adjustment et patent term extension.
Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

5.10.2.2.3.2 Famille 2

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
PCT	PCT/EP2016/068778 (2016-08-05)	WO2017/021539 (2017-02-09)	---	Engagé	
Europe	EP16750775.5 (2016-08-05)	EP3331553 (2018-06-13)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Etats-Unis d'Amérique	US15/750082 (2016-08-05)	US20180236071 (2018-08-23)	US10842870 (2020-11-24)	Brevet délivré	2036-08-05
Etats-Unis d'Amérique (division)	US16/998383 (2016-08-05)	US20200384106 (2020-12-10)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Australie	AU2016301969 (2016-08-05)	AU2016301969 (2018-02-22)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Brésil	BR1120180023825 (2016-08-05)	BR1120180023825 (2019-04-16)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Canada	CA2994629 (2016-08-05)	CA2994629 (2017-02-09)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Chine	CN201680055046.0 (2016-08-05)	CN108289939A (2018-07-17)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Israël	IL257323 (2016-08-05)	IL257323 (2018-03-29)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Japon	JP2018-506340 (2016-08-05)	JP2018526990 (2018-09-20)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Japon (division)	JP2021-116845 (2016-08-05)	---	---	En cours d'examen	2036-08-05
Corée du Sud	KR10-2018-7006083 (2016-08-05)	KR10-2018-0068952	---	En cours d'examen	2036-08-05

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
		(2018-06-22)			
Mexique	MXa/2018/001465 (2016-08-05)	MX2018001465 (2019-01-31)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Nouvelle-Zélande	NZ739560 (2016-08-05)	---	---	En cours d'examen	2036-08-05
Nouvelle-Zélande (division)	NZ778769 (2016-08-05)	---	---	En cours d'examen	2036-08-05
Russie	RU2018107409 (2016-08-05)	RU2018107409 (2019-09-05)	---	En cours d'examen	2036-08-05
Singapour	SG11201800930Y (2016-08-05)	SG11201800930Y (2018-03-28)	---	Brevet en cours de délivrance	2036-08-05
Afrique du Sud	ZA2018/00804 (2016-08-05)	---	---	En cours d'examen	2036-08-05
Hong-Kong	HK18115901.6 (2016-08-05)	HK1256816A (2019-10-04)	---	En cours d'examen	2036-08-05

* Excluant les éventuels certificats complémentaires de protection, patent term adjustment et patent term extension.
Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

5.10.2.2.3.3 Famille 3

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
PCT	PCT/EP2018/052664 (2018-02-02)	WO2018/141909 (2018-08-09)	---	Engagé	
Europe	EP18704492.0 (2018-02-02)	EP3577136 (2019-12-11)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Etats-Unis d'Amérique	US16/477327 (2018-02-02)	US20190367608 (2019-12-05)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Australie	AU2018214222 (2018-02-02)	AU2018214222 (2019-08-01)	AU2018214222 (2021-07-22)	Brevet délivré	2038-02-02

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
Australie (division)	AU2021202612 (2018-02-02)	AU2021202612 (2021-05-27)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Brésil	BR1120190160655 (2018-02-02)	BR112019016065 (2020-05-26)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Canada	CA3051169 (2018-02-02)	CA3051169 (2018-08-09)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Chine	CN2018800102270 (2018-02-02)	CN110494447A (2019-11-22)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Israël	IL268299 (2018-02-02)	IL268299 (2019-09-26)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Japon	JP2019542193 (2018-02-02)	JP2020507317 (2020-03-12)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Corée du Sud	KR10-2019-7024528 (2018-02-02)	KR20190121767 (2019-10-28)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Mexique	MXa/2019/009137 (2018-02-02)	MX2019009137 (2019-12-19)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Nouvelle-Zélande	NZ755339 (2018-02-02)	---	---	En cours d'examen	2038-02-02
Russie	RU2019127768 (2018-02-02)	RU2019127768 (2021-03-03)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Singapour	SG11201906530T (2018-02-02)	SG11201906530T (2019-08-27)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Afrique du Sud	ZA2019/04586 (2018-02-02)	---	---	En cours d'examen	2038-02-02
Taiwan	TW107103804 (2018-02-02)	TW201839009 (2018-11-01)	---	En cours d'examen	2038-02-02
Hong-Kong	HK62020008921.2 (2018-02-02)	HK40019120A (2020-10-09)	---	En cours d'examen	2038-02-02

* Excluant les éventuels certificats complémentaires de protection, patent term adjustment et patent term extension.
Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

5.10.2.2.3.4 Famille 4

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
Europe	EP20305610.6 (2020-06-08)	---	---	Non publiée	2040-06-08
PCT	PCT/EP2021/065337 (2021-06-08)	---	---	Non publiée	2041-06-08**

* Excluant les éventuels certificats complémentaires de protection, patent term adjustment et patent term extension.
Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

** Date théorique d'expiration des brevets issus des entrées en phases nationales/régionales de la demande PCT.

5.10.2.2.3.5 Famille 5

Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
PCT	PCT/EP2019/062653 (2019-05-16)	WO2019/219831 (2019-11-21)	---	Engagé	
Europe	EP19723441.2 (2019-05-16)	EP3794355 (2021-03-24)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Etats-Unis d'Amérique	US17/054820 (2019-05-16)	US20210214793 (2021-07-15)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Australie	AU2019270404 (2019-05-16)	AU2019270404 (2020-12-10)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Brésil	BR1120200232599 (2019-05-16)	BR112020023259 (2021-02-23)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Canada	CA3100171 (2019-05-16)	CA3100171 (2019-11-21)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Chine	CN2019800475660 (2019-05-16)	CN112424609 (2021-02-26)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Israël	IL278666	IL278666	---	En cours d'examen	2039-05-16


Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de publication	Numéro et date de délivrance	Statut	Date théorique d'expiration*
	(2019-05-16)	(2020-12-31)			
Japon	JP2021-514483 (2019-05-16)	JP2021523744 (2021-09-09)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Corée du Sud	KR10-2020-7035973 (2019-05-16)	KR20210049026 (2021-05-04)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Mexique	MX/a/2020/012297 (2019-05-16)	---	---	En cours d'examen	2039-05-16
Nouvelle-Zélande	NZ770169 (2019-05-16)	---	---	En cours d'examen	2039-05-16
Russie	RU2020140532 (2019-05-16)	---	---	En cours d'examen	2039-05-16
Singapour	SG11202011369V (2019-05-16)	SG11202011369V (2020-12-30)	---	En cours d'examen	2039-05-16
Afrique du Sud	ZA2020/07043 (2019-05-16)	---	---	En cours d'examen	2039-05-16
Hong-Kong	HK62021030452.8 (2019-05-16)	HK40040884A (2021-08-06)---	---	En cours d'examen	2039-05-16

5.10.2.3 Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est notamment titulaire de la marque « ACTICOR », déposée et enregistrée en UE le 9 janvier 2019 (à renouveler au plus tard le 9 janvier 2029), puis étendue par la voie d'une marque internationale dans 25 pays (à renouveler au plus tard le 9 janvier 2029).

L'enregistrement de la marque internationale a été obtenu dans 19 pays et le processus est en cours dans les 6 pays restants. La marque a notamment été enregistrée aux Etats-Unis, où un accord de coexistence est en cours de signature avec CITYVA.

En outre, la marque de l'UE a bien été clonée au Royaume Uni à l'issue du Brexit (à renouveler au plus tard le 9 janvier 2029).

Le logo  a également été déposé et enregistré en UE le 9 janvier 2019. Cette marque a bien été clonée au Royaume Uni après le Brexit. Les 2 marques sont à renouveler au plus tard le 9 janvier 2029.

Ces 2 signes (marque verbale ACTICOR et logo ) ont été déposés en classes 1, 5 et 42.

5.10.3 Informations sur les participations

L'émetteur ne détient pas une part de capital dans des coentreprises ou entreprises susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et de son passif, de sa situation financière ou de ses résultats.

5.10.4 Facteurs environnementaux susceptibles d'influencer l'utilisation des immobilisations corporelles de la Société

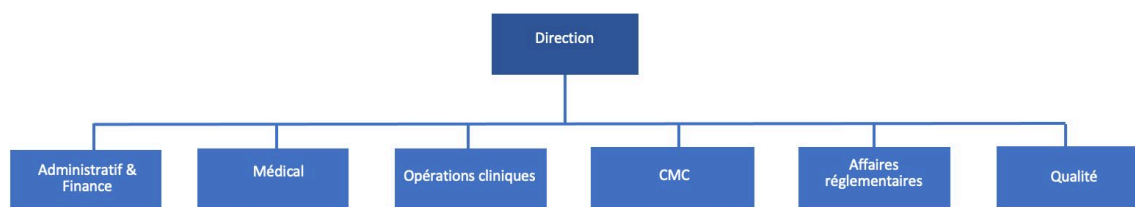
La Société considère qu'elle n'est pas exposée à des risques environnementaux significatifs pouvant influencer de manière significative l'utilisation de ses immobilisations corporelles actuelles.

5.11 Organisation de la Société

5.11.1 Organisation

A la date du Document d'Enregistrement, la Société emploie 21 collaborateurs et collaboratrices et 4 consultants.

La Société est structurée comme suit à la date du Document d'enregistrement :



5.11.2 Présentation du Comité de Direction

La Société a mis en place un Comité de Direction qui se réunit de façon hebdomadaire. Il est composé de l'équipe de direction et autres postes clés de la Société. Les membres du comité de Direction sont les personnes suivantes :

Gilles Avenard – M.D. – Directeur General

Voir présentation de l'équipe de Direction à la section 12.1 du Document d'enregistrement

Sophie Binay – PhD. Directeur General délégué et Directeur Scientifique

Voir présentation de l'équipe de Direction à la section 12.1 du Document d'enregistrement

Yannick Pletan – M.D – M.sc – Directeur General délégué et Chief Medical Officer

Voir présentation de l'équipe de Direction à la section 12.1 du Document d'enregistrement

Eric Cohen – Directeur financier (CFO)

Conseiller de plusieurs sociétés de biotechnologie et de médecine, Eric, au travers de ces différentes sociétés, a levé plus de 320 millions d'euros de fonds publics et privés. Il était auparavant directeur financier de Mauna Kea Technologies (Euronext® : MKEA), Hybrigenics (Euronext® : ALHYG) et Teva Pharmaceuticals France (NASDAQ® : TLV). Il a dirigé deux introductions en bourse sur Euronext®, qui ont permis de lever 62 millions d'euros. Il a également été directeur des services commerciaux d'Hybrigenics et directeur des opérations (R&D et production) chez Mauna Kea Technologies. Eric Cohen est lié à la Société par un contrat de consultant avec la société Agile Capital Markets dont il est le président. Eric Cohen dispose d'un MBA de la London Business School.

Aymeric Humblot – Responsable Administratif et financier (Head of Finance and Administration)

Titulaire d'un master en comptabilité et finances, Aymeric a débuté sa carrière en tant qu'auditeur financier durant 7 ans chez Grant Thornton où il a occupé le poste de Manager Audit. Il a développé une expérience sur des sociétés cotées et non cotées et s'est spécialisé dans l'industrie biotechnologique avant de rejoindre Acticor Biotech.

Andrea Comenducci – M.D – Directeur Médical

Médecin, Andrea a 25 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Il a assumé diverses fonctions allant de chef de projet international à directeur médical dans des entreprises de moyenne et grande taille. Son domaine thérapeutique de prédilection est le domaine cardiovasculaire dans lequel il possède une vaste expérience acquise dans le cadre de grands essais cliniques mondiaux tels que l'étude GUSTO V-TIMI 14, les études STABILITY et SOLID-TIMI 52.

Adeline Meilhoc – Psychologue clinicien - Directeur des Opérations cliniques

Adeline a 12 ans d'expérience dans la conduite et le management d'opérations cliniques (Parexel, Cardinal Systems), elle a ensuite été VP Operations chez IMS Health avant 4 ans d'expériences entrepreneuriales. Adeline apporte une grande expérience de management pour diriger l'ensemble des développements cliniques d'Acticor Biotech sur le plan opérationnel et international. Adeline est également titulaire d'un MBA Pharmaceutical Business Development & Licensing.

Laurie Jullien – Pharm D – Directeur des affaires réglementaires

Titulaire d'un master en développement et enregistrement international des médicaments, Laurie Jullien a débuté chez Genentech (Etats-Unis) dans le développement de produits pharmaceutiques, puis a été nommée responsable des affaires réglementaires et de l'étiquetage chez Roche (UK).

Victoria Rutman – Pharm D – Directeur qualité

Victoria a 6 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Au sein d'Orphan Europe, elle a d'abord travaillé dans le département qualité avant d'être promue chef de projet en matière de conditionnement et d'équipement.

Kristell Lebozec - Directeur du développement pharmaceutique et non clinique

Titulaire d'un master en ingénierie des biotechnologies, Kristell Lebozec a travaillé dans des laboratoires universitaires (Institut Gustave Roussy et Centre de Recherche des Cordeliers) et dans l'industrie (DNA Therapeutics et I-Stem). Elle a rejoint la Société en 2015 et a été chargée de la sélection du système d'expression et de la caractérisation fonctionnelle du produit. Elle gère aujourd'hui le développement pharmaceutique et non clinique de glenzocimab.

Shahin Gharakhanian – US medical Advisor

Shahin est spécialisé en médecine interne et en maladies infectieuses (virologie clinique, médecine du VIH). Il a exercé la médecine clinique (à temps plein ou partiel) à Paris et a la certification du Medical Board of Internal Medicine. Il a également obtenu la certification ECFMG des États-Unis et des diplômes en santé publique, en médecine tropicale et en santé internationale. Il a suivi des programmes de formation médicale continue à la Harvard Medical School de Boston. Il a rejoint l'industrie pharmaceutique et a progressé jusqu'à devenir vice-président de Vertex Pharmaceuticals Inc, Medicines Development Group, Global R&D à Cambridge MA, États-Unis. Il est (co-)auteur d'environ 150 résumés de conférences, chapitres de livres, publications. Il est membre de plusieurs sociétés savantes internationales et est cofondateur et président du programme du Boston Biotechnology Summit® annuel.

5.12 Investissements

5.12.1 Principaux investissements importants réalisés par la Société durant les trois derniers exercices 2020, 2019 et 2018 couverts par les informations financières historiques et jusqu'à la date du Document d'enregistrement.

Le 25 octobre 2019, les actionnaires de la Société ont approuvé les résolutions rendant effectif l'acquisition par voie d'apport en nature de la société AVCare qui développe un biomarqueur sanguin de l'AVC. La société AVCare a été apportée sur la base d'une valeur réelle de 850 K€ et cet apport a été rémunéré par une émission d'actions de préférence de la Société. En décembre 2019, le Président a décidé la dissolution sans liquidation de la société AVCare et la transmission universelle de patrimoine de la société AVCare a été effectuée début 2020 entraînant la disparition de la personne morale et la radiation de la société AVCare. Se référer aux sections 5.9.4 et 20.1.2 du présent Document d'enregistrement pour plus d'information sur la Société AVCare.

La Société n'a pas réalisé d'autres investissements significatifs au cours des exercices 2020, 2019 et 2018 ni au cours de la période de six mois close le 30 juin 2021.

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis la fin de la période de six mois close le 30 juin 2021.

5.12.2 Principaux investissements en cours de réalisation ou pour lesquels des engagements fermes ont été pris.

Les organes de direction de la Société n'ont pas pris, pour le moment, d'engagements fermes de réaliser des investissements significatifs pour les années à venir. Par conséquent, il n'existe pas à la date du présent Document d'enregistrement d'engagements importants pour lesquels des sources de financement seront prochainement nécessaires.

5.13 Bibliographie

Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019; 4: 13–28.

Ahmed MU, Kaneva V, Loyau S, Nechipurenko D, Receveur N, Le Bris M, et al. Pharmacological blockade of glycoprotein VI promotes thrombus disaggregation in the absence of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 2127–42.

Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S. Acute ST elevation myocardial infarction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

Akbik F, Xu H, Xian Y, Shah S, Smith EE, Bhatt DL, et al. Trends in Reperfusion Therapy for In-Hospital Ischemic Stroke in the Endovascular Therapy Era. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1486–95.

Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313–23.

Basak I, Bhatlekar S, Manne BK, Stoller M, Hugo S, Kong X, et al. miR-15a-5p regulates expression of multiple proteins in the megakaryocyte GPVI signaling pathway. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 511–24.

Bénard E, Lafuma A, Ravaud P. Epidemiology of venous thromboembolic disease]. *Presse Med* 2005; 34: 415–9.

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–492.

Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: 1–LXII.

Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol* 2018; 18: 8.

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950–73.

Bowry R, Grotta JC. Bringing emergency neurology to ambulances: mobile stroke unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 713–7.

Bozza FA, Shah AM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury, and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 123–34.

Buenaflor FGB, Navarro JC, Lara KJA, N V. Recurrence Rate of Ischemic Stroke: A Single Center Experience. *Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke* 2017; 4: 1057.

Chadwick Jayaraj J, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. Epidemiology of myocardial infarction. In: Pamukçu B, editor(s). *Myocardial Infarction*. IntechOpen; 2019

Chia NH, Leyden JM, Newbury J, Jannes J, Kleinig TJ. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. *Stroke* 2016; 47: 1377–80.

ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov - Acute Ischemic Stroke Interventional Study (ACTIMIS) [Internet]. [cited 2021 Jun 23] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03803007>

ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov - Glenzocimab in SARS-Cov-2 Acute Respiratory Distress syndrome Related to COVID-19 (GARDEN) [Internet]. [cited 2021 Jun 23] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659109>

Cosemans JMEM, Kuijpers MJE, Lecut C, Loubele STBG, Heeneman S, Jandrot-Perrus M, et al. Contribution of platelet glycoprotein VI to the thrombogenic effect of collagens in fibrous atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 2005; 181: 19–27.

Deeds SI, Barreto A, Elm J, Derdeyn CP, Berry S, Khatri P, et al. The multiarm optimization of stroke thrombolysis phase 3 acute stroke randomized clinical trial: Rationale and methods. *Int J Stroke* 2020; 1747493020978345.

Ebinger M, Siegerink B, Kunz A, Wendt M, Weber JE, Schwabauer E, et al. Association between dispatch of mobile stroke units and functional outcomes among patients with acute ischemic stroke in berlin. *JAMA* 2021; 325: 454–66.

Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–35.

Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45: 161–76.

Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017; 120: 439–48.

Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv* 2020

Gauberti M, Obiang P, Guedin P, Balossier A, Gakuba C, Diependaele AS, et al. Thrombotic stroke in the anesthetized monkey (*Macaca mulatta*): characterization by MRI—a pilot study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 329–39.

GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439–58.

GBD 2016 Stroke Collaborators, “Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016,” *Lancet Neurology* (May 2019).

Girotra T, Lekoubou A, Bishu KG, Ovbiagele B. A contemporary and comprehensive analysis of the costs of stroke in the United States. *J Neurol Sci* 2020; 410: 116643.

Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol* 2019; 18: 417–8.

Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–31.

Hauguel-Moreau M, Hajjam ME, De Baynast Q, Vieillard-Baron A, Lot A-S, Chinet T, et al. Occurrence of pulmonary embolism related to COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020

Haute Autorité de santé. Thrombectomie des artères intracrâniennes par voie endovasculaire - Rapport d'évaluation technologique. Haute Autorité de santé; 2016

Huo X, Raynald, Wang A, Mo D, Gao F, Ma N, et al. Safety and efficacy of tirofiban for acute ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis stroke etiology undergoing endovascular therapy. *Front Neurol* 2021; 12: 630301.

Induruwa I, Jung SM, Warburton EA. Beyond antiplatelets: The role of glycoprotein VI in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2016; 11: 618–25.

Jadoui S, Le Chapelain O, Ollivier V, Mostefa-Kara A, Di Meglio L, Dupont S, et al. Glenzocimab does not impact glycoprotein VI-dependent inflammatory haemostasis. *Haematologica* 2020; Online ahead of print

Jandrot-Perrus M, Busfield S, Lagrue AH, Xiong X, Debili N, Chickering T, et al. Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily. *Blood* 2000; 96: 1798–807.

Jiang P, Jandrot-Perrus M. New advances in treating thrombotic diseases: GPVI as a platelet drug target. *Drug Discov Today* 2014; 19: 1471–5.

Jickling GC, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Liu D, Rothstein L, et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2013; 74: 232–40.

Kamal N, Majmundar N, Damadora N, El-Ghanem M, Nuoman R, Keller IA, et al. Mechanical thrombectomy - is time still brain? The DAWN of a new era. *Br J Neurosurg* 2018; 32: 245–9.

Kim SJ, Moon GJ, Bang OY. Biomarkers for stroke. *J Stroke* 2013; 15: 27–37.

Lanas F, Seron P. Facing the stroke burden worldwide. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e235–6.

Lebozec K, Jandrot-Perrus M, Avenard G, Favre-Bulle O, Billiald P. Design, development and characterization of ACT017, a humanized Fab that blocks platelet's glycoprotein VI function without causing bleeding risks. *MAbs* 2017; 9: 945–58.

Lecut C, Feeney LA, Kingsbury G, Hopkins J, Lanza F, Gachet C, et al. Human platelet glycoprotein VI function is antagonized by monoclonal antibody-derived Fab fragments. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2653–62.

Lecut C, Feijge MAH, Cossemans JMEM, Jandrot-Perrus M, Heemskerk JWM. Fibrillar type I collagens enhance platelet-dependent thrombin generation via glycoprotein VI with direct support of $\alpha 2\beta 1$ but not $\alpha IIb\beta 3$ integrin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 107–14.

Lecut C, Schoolmeester A, Kuijpers MJE, Broers JLV, van Zandvoort MAMJ, Vanhoorelbeke K, et al. Principal role of glycoprotein VI in $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha IIb\beta 3$ activation during collagen-induced thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1727–33.

Lehmann M, Schoeman RM, Krohl PJ, Wallbank AM, Samaniuk JR, Jandrot-Perrus M, et al. Platelets Drive Thrombus Propagation in a Hematocrit and Glycoprotein VI-Dependent Manner in an In Vitro Venous Thrombosis Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 1052–62.

Lopez-Delgado JC, Rovira A, Esteve F, Rico N, Mañez Mendiluce R, Ballús Noguera J, et al. Thrombocytopenia as a mortality risk factor in acute respiratory failure in H1N1 influenza. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13788.

Loyau S, Ho-Tin-Noé B, Bourrienne M-C, Boulaftali Y, Jandrot-Perrus M. Microfluidic modeling of thrombolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 2626–37.

Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 2020; 5: 17–25.

Lyden P, Pryor KE, Coffey CS, Cudkowicz M, Conwit R, Jadhav A, et al. Final Results of the RHAPSODY Trial: A Multi-Center, Phase 2 Trial Using a Continual Reassessment Method to Determine the Safety and Tolerability of 3K3A-APC, A Recombinant Variant of Human Activated Protein C, in Combination with Tissue Plasminogen Activator, Mechanical Thrombectomy or both in Moderate to Severe Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2019; 85: 125–36.

Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 333–52.

Maeda M, Takamatsu H, Furuichi Y, Noda A, Awaga Y, Tatsumi M, et al. Characterization of a novel thrombotic middle cerebral artery occlusion model in monkeys that exhibits progressive hypoperfusion and robust cortical infarction. *J Neurosci Methods* 2005; 146: 106–15.

Mammadova-Bach E, Ollivier V, Loyau S, Schaff M, Dumont B, Favier R, et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. *Blood* 2015; 126: 683–91.

Mangin PH, Onselae M-B, Receveur N, Le Lay N, Hardy AT, Wilson C, et al. Immobilized fibrinogen activates human platelets through glycoprotein VI. *Haematologica* 2018; 103: 898–907.

Mangin PH, Tang C, Bourdon C, Loyau S, Freund M, Hechler B, et al. A humanized glycoprotein VI (GPVI) mouse model to assess the antithrombotic efficacies of anti-GPVI agents. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 156–63.

Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 1317–29.

Martin KA, Molsberry R, Cuttica MJ, Desai KR, Schimmel DR, Khan SS. Time trends in pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016784.

Martinez de Lizarrondo S, Gakuba C, Herbig BA, Repessé Y, Ali C, Denis CV, et al. Potent Thrombolytic Effect of N-Acetylcysteine on Arterial Thrombi. *Circulation* 2017; 136: 646–60.

Martins Lima A, Martins Cavaco AC, Fraga-Silva RA, Eble JA, Stergiopoulos N. From Patients to Platelets and Back Again: Pharmacological Approaches to Glycoprotein VI, a Thrilling Antithrombotic Target with Minor Bleeding Risks. *Thromb Haemost* 2019; 119: 1720–39.

Mayer K, Hein-Rothweiler R, Schüpke S, Janisch M, Bernlochner I, Ndrepepa G, et al. Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease: The Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled ISAR-PLASTER Phase 2 Trial. *JAMA Cardiol* 2021

McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res* 2020; 127: 571–87.

Meller R, Pearson AN, Hardy JJ, Hall CL, McGuire D, Frankel MR, et al. Blood transcriptome changes after stroke in an African American population. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 70–81.

Mick E, Shah R, Tanriverdi K, Murthy V, Gerstein M, Rozowsky J, et al. Stroke and circulating extracellular rnas. *Stroke* 2017; 48: 828–34.

Middleton EA, Rondina MT, Schwertz H, Zimmerman GA. Amicus or adversary revisited: platelets in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59: 18–35.

Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation* 2020; 142: 1176–89.

Nieswandt B, Schulte V, Bergmeier W, Mokhtari-Nejad R, Rackebrandt K, Cazenave JP, et al. Long-term antithrombotic protection by in vivo depletion of platelet glycoprotein VI in mice. *J Exp Med* 2001; 193: 459–69.

Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018; 3: 309–36.

Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, Ma H, Campbell BCV, Churilov L, et al. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke* 2013; 44: 87–93.

Ohlmann P, Hechler B, Ravanat C, Loyau S, Herrenschmidt N, Wanert F, et al. Ex vivo inhibition of thrombus formation by an anti-glycoprotein VI Fab fragment in non-human primates without modification of glycoprotein VI expression. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1003–11.

Pachel C, Mathes D, Arias-Loza A-P, Heitzmann W, Nordbeck P, Deppermann C, et al. Inhibition of Platelet GPVI Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 629–35.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2018; 49: e46–110.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2019; 50: e344–418.

Ramsay L, Quillé M-L, Orset C, de la Grange P, Rousselet E, Férec C, et al. Blood transcriptomic biomarker as a surrogate of ischemic brain gene expression. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 1681–95.

Renaud L, Lebozec K, Voors-Pette C, Dogterom P, Billiald P, Jandrot Perrus M, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Glenzocimab (ACT017) a Glycoprotein VI Inhibitor of Collagen-Induced Platelet Aggregation. *J Clin Pharmacol* 2020; 60: 1198–208.

Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377: 1681–92.

Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365–75.

Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000029.

Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006; 37: 263–6.

Stamova B, Xu H, Jickling G, Bushnell C, Tian Y, Ander BP, et al. Gene expression profiling of blood for the prediction of ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2171–7.

Stroke Association. *Stroke in UK - State of the nation*. 2017

Suzuki E, Nishimura N, Yoshikawa T, Kunikiyo Y, Hasegawa K, Hasumi K. Efficacy of SMTP-7, a small-molecule anti-inflammatory thrombolytic, in embolic stroke in monkeys. *Pharmacol Res Perspect* 2018; 6: e00448.

Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg* 2019; 119: 359–67.

Ungerer M, Rosport K, Bültmann A, Piechatzek R, Uhland K, Schlieper P, et al. Novel antiplatelet drug revacept (Dimeric Glycoprotein VI-Fc) specifically and efficiently inhibited collagen-induced platelet aggregation without affecting general hemostasis in humans. *Circulation* 2011; 123: 1891–9.

Voors-Pette C, Lebozec K, Dogterom P, Jullien L, Billiald P, Ferlan P, et al. Safety and tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACT017, an antiplatelet GPVI (glycoprotein VI) fab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 956–64.

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–82.

Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11: 134–47.

WHO. Deaths from Stroke Poster [Internet]. 2002 [cited 2018 Jul 11] Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf

Xu H, Tang Y, Liu D-Z, Ran R, Ander BP, Apperson M, et al. Gene expression in peripheral blood differs after cardioembolic compared with large-vessel atherosclerotic stroke: biomarkers for the etiology of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 1320–8.

Zahid M, Mangin P, Loyau S, Hechler B, Billiald P, Gachet C, et al. The future of glycoprotein VI as an antithrombotic target. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2418–27.

Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 731–7.

6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 Organigramme juridique/filiales et participations

La Société ne fait pas partie d'un groupe et ne possède pas de filiales ou de participations.

A la date du présent Document d'enregistrement, la Société est organisée sous forme de société par actions simplifiée de droit français disposant d'un conseil d'administration « statutaire » dont les règles de gouvernance sont fixées par les statuts de la Société (par opposition à un conseil d'administration d'une société anonyme, dont les règles sont fixées par la loi). Préalablement à la date d'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth à Paris, les opérations de réorganisation juridiques suivantes ont été réalisées ou sont prévues :

- L'assemblée générale des associés de la Société en date du 10 septembre 2021 a modifié les termes et conditions des Obligations Convertibles émises en mars 2021 (plus amplement décrites en Section 19.1.5.4) pour prévoir un cas de remboursement de ces OC 2021 en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, les titulaires s'engageant à souscrire à l'opération de première cotation de la Société, par compensation de créances, pour un montant correspondant à la totalité du montant du principal et des intérêts remboursés au titre des OC 2021. Préalablement à cette assemblée générale, les titulaires des OC 2021 ont approuvé, par décision d'assemblée spéciale en date du 10 septembre 2021, la modification des termes et conditions des OC 2021. Il est précisé que les porteurs d'OC 2021 bénéficieront d'une prime de remboursement anticipé en cas de cotation des titres de la Société sur Euronext Growth (voir section 8.3.1.2 du Document d'enregistrement) ;
- La Société a procédé, le 16 septembre 2021, à l'émission d'obligations simples pour un montant de 5.940.000 euros, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale des associés de la Société en date du 10 septembre 2021. Il est précisé que les termes et conditions des obligations simples prévoient, en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, un cas de remboursement automatique des obligations simples par la Société, sans prime de remboursement, par compensation de créances avec les sommes à devoir par les titulaires au titre de leur engagement de souscription à l'augmentation de capital devant être réalisée dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse ;
- Il est prévu qu'une nouvelle assemblée générale des associés de la Société se réunisse le 4 octobre 2021 préalablement à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth à Paris, avec un ordre du jour comprenant notamment les décisions suivantes :
 - Constatation de la caducité de l'ensemble des BSA Ratchet émis par la Société (plus amplement décrites en Section 19.1.5.3) et annulation corrélative desdits BSA Ratchet, sous condition suspensive de la première cotation des actions dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société ;
 - Conversion de l'intégralité des actions de préférence dite « ADP P » émises par la Société en actions ordinaires de la Société, sous condition suspensive de la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration ;
 - Modification du nombre et de la valeur nominale unitaire des actions de la Société, cette valeur étant divisée par vingt, sous condition suspensive de la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration ;
 - Transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration, sous condition suspensive d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus ;

- Adoption de nouveaux statuts de la Société sous forme de société anonyme à conseil d'administration ;
- Désignation des premiers administrateurs de la Société sous sa forme de société anonyme et fixation de la rémunération allouée aux administrateurs ;
- Création d'un collège de censeurs et désignation des membres ;
- Adoption des résolutions de délégations financières décrites en section 19.1.2 ;
- Confirmation des Commissaires aux Comptes dans leurs fonctions.

Par ailleurs, il est précisé que certains contrats conclus par la Société seront résiliés préalablement à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus, en particulier le Pacte d'associés en vigueur entre les titulaires de valeurs mobilières de la Société.

6.2 Filiales

La société ne possède pas de filiale. Au cours de l'exercice 2020 et jusqu'à la date du Document d'enregistrement, la Société n'a pas procédé à :

- Des prises de participations significatives dans des sociétés ;
- Des prises de contrôle de telles sociétés ;
- Des cessions de telles participations.

Le 25 octobre 2019, les actionnaires de la Société ont approuvé les résolutions rendant effectif l'acquisition par voie d'apport en nature de la Société AVCare qui développe un biomarqueur sanguin de l'AVC. Une opération de transmission universelle de patrimoine de la société AVCare a été réalisée au cours du premier semestre 2020 et cette Société a été dissoute.

7 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

Les éléments financiers présentés dans cette section sont issus des comptes annuels de la Société établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour les exercices clos aux 31 décembre 2020, 2019 et 2018 et des comptes établis pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021 dans le cadre de son projet d'introduction en bourse. Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 et pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021, avec les états financiers de la Société et les notes annexes aux états financiers présentés à la section 18 du Document d'enregistrement, qui ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes pour les comptes annuels et d'une revue limitée pour les états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin dont les rapports sont reproduit en sections 18.3.1 et 18.3.2 du Document d'Enregistrement, et toute autre information financière figurant dans le Document d'Enregistrement.

7.1 Situation financière

7.1.1 Principaux facteurs ayant une influence sur les résultats de la Société

Eu égard au stade de développement de la Société, les résultats historiques reflètent principalement les dépenses de recherche et développement de son produit glenzocimab.

Les principaux facteurs ayant une incidence sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives sont :

- L'ampleur des programmes de recherche et développement, le respect de leurs calendriers d'avancement et les opportunités de développement de nouvelles indications ;
- La génération de nouvelles données précliniques, non cliniques et cliniques permettant de confirmer le potentiel thérapeutique du produit glenzocimab ;
- L'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique comme le Crédit Impôt Recherche ;
- La capacité de la Société à lever de nouveaux financements pour la conduite de ses opérations, dont les financements par capitaux propres et tout autre financement non dilutif (subventions...) ;
- La capacité de la Société à nouer des partenariats commerciaux et à obtenir le versement des paiements d'étapes associés ;

7.1.2 Information sectorielle

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel : la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

7.1.3 Présentation des comptes de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

7.1.3.1 Chiffre d'affaires

Compte tenu du stade de développement de ses candidats médicaments, la Société ne réalise pas de chiffre d'affaires.

7.1.3.2 Revenus issus des contrats avec les clients

La Société a reconnu 50 K€ de revenu au cours de l'exercice 2018 liés à la signature d'un contrat de transfert d'actifs et de licence avec CMS Medical Limited (CMS) le 31 juillet 2018. Se référer à la section 20.2.1 du Document d'Enregistrement pour plus d'information sur le contrat conclu avec CMS Medical Limited.

7.1.3.3 Charges opérationnelles courantes par destination

- **Frais de recherches et développements**

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation selon IAS 38 ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (« AMM »). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques, sont comptabilisés en charges.

Les frais de recherche et développement se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

Recherche et développement (Montants en K€)	2020	2019	2018
Etudes et recherches	(5 466)	(3 226)	(3 793)
Honoraires	(728)	(613)	(488)
Charges de personnel	(892)	(637)	(164)
Charges liées aux engagements de retraite	(21)	(9)	(3)
Charges de location	(113)	(84)	
Licences		(100)	(110)
Amortissements, dépréciations et provisions pour risques et charges liés au CIR	(10)	(414)	(130)
Autres	(15)	(79)	(53)
Crédit d'impôt recherche	1 390	1 195	351
Subventions	85	362	299
Frais de recherche et développement, net	(5 770)	(3 603)	(4 091)

Les frais de recherche et développement sont principalement constitués :

- **Frais d'étude et recherches :**

En 2018, sur le plan clinique, la Société a finalisé la phase 1 de première administration de glenzocimab à des volontaires sains avec succès, ce qui lui a permis de mettre en place et d'initier l'essai clinique européen Actimis de phase 1b/2a. Sur le plan pharmaceutique, la Société a finalisé son premier lot « GMP » et a initié la production au 4^{ème} trimestre de deux nouveaux lots de 200 litres de principe actif (« drug substance »).

En 2019, l'essai clinique européen ACTIMIS s'est poursuivi avec le recrutement d'une vingtaine de patients au 31 décembre 2019. Sur le plan pharmaceutique, la Société a réalisé une seconde mise en forme pharmaceutique de « Drug Product » et de placebo.

En 2020, sur le plan clinique, l'essai clinique Actimis s'est poursuivi avec le recrutement de 84 patients au 31 décembre 2020. La Société a démarré, en novembre 2020, un essai clinique de phase 2b dans le traitement des formes respiratoires sévères du COVID-19. Le protocole inclura 60 patients en France et au Brésil. Au 31 décembre 2020, 1 patient a été inclus et traité. Sur le plan pharmaceutique, la Société a réalisé une troisième mise en forme pharmaceutique de « Drug Product » et de placebo.

- **Honoraires :**

La Société s'entoure de nombreux experts dans tous les domaines de la recherche et du développement : non clinique, pharmaceutique, clinique, réglementaire. La hausse des honoraires est corrélée au lancement de l'essai Actimis fin 2018.

- **Charges de personnel :**

Les charges de personnel ne comprennent que la part du salaire du personnel ayant trait à la recherche et développement. La hausse des charges de personnel s'explique par une augmentation de l'effectif depuis 2018 afin de mener à bien les projets de la Société et plus particulièrement l'essai clinique Actimis. En effet, la Société comptait au 31 décembre 2020 12 personnes faisant de la recherche et du développement, contre 9 au 31 décembre 2019 et 5 au 31 décembre 2018.

- **Crédit d'impôt recherche :**

Se reporter à la note 2.5 de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS présente à la section 18.1 du Document d'enregistrement.

Les frais généraux et administratifs se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

Frais généraux et administratifs (Montants en K€)	2020	2019	2018
Etudes et recherches	(81)	(13)	(1)
Frais de déplacement et missions	(33)	(80)	(27)
Charges de location	(8)	(4)	(53)
Assurances	(39)	(67)	(16)
Dépenses de publicité	(43)	(64)	(59)
Honoraires	(598)	(595)	(1 467)
Charges de personnel	(480)	(308)	(65)
Charges liées aux engagements de retraite	(10)	(4)	(1)
Amortissement et dépréciation	(99)	(75)	(24)
Autres	(92)	(84)	(43)
Subventions		9	
Frais généraux et administratifs, net	(1 483)	(1 286)	(1 758)

Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- Des honoraires d'avocats, des honoraires du dirigeant, de conseils extérieurs et d'honoraires de propriété intellectuelle. En 2018, la Société a également supporté environ 870K€ de commission de succès liées à la réalisation des augmentations de capital de 2018.
- Des charges de personnel qui regroupent le personnel administratif et financier ainsi que la part des salaires du personnel R&D qui correspond à du temps administratif. La Société comptait au 31 décembre 2020 3 personnes consacrées aux activités administratives, contre 2 au 31 décembre 2019 et 1 au 31 décembre 2018.

7.1.3.4 *Résultat financier*

(Montants en K€)	Au 31 décembre		
	2020	2019	2018
Charges d'intérêts	(3)	(4)	(1)
Charges d'actualisation liées à IAS 20	(76)	(84)	(60)
Coûts des emprunts obligataires			(96)
Pertes de change	(2)	(0)	
Total des charges financières	(81)	(89)	(157)
Gains de change	6	0	0
Autres produits financiers		0	
Total des produits financiers	6	0	0
Résultat financier net	(75)	(88)	(157)

Le résultat financier en 2020, 2019 et 2018 est essentiellement constitué des charges financières des avances remboursables calculées et évaluées selon IAS 20. En 2018, on constate également des charges financières correspondant aux coûts des emprunts obligataires.

7.1.3.5 *Impôts sur les sociétés*

La Société n'a pas enregistré de charge d'impôts sur les sociétés au cours des exercices 2020, 2019 et 2018.

La Société dispose au 31 décembre 2020 de déficits fiscaux pour un montant de 25 731 K€.

L'imputation des déficits fiscaux en France est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation étant applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants et imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps. Le taux d'impôt actuellement applicable à Acticor Biotech est le taux en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

Des actifs d'impôts différés sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En application de ce principe, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

7.1.3.6 Résultat par action

Résultat par action	2020	2019	2018
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés	317 925	261 955	153 476
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Résultat de base par action (€ / action)	(24,06)	(19,29)	(39,02)
Résultat dilué par action (€ / action)	(24,06)	(19,29)	(39,02)

7.1.3.7 Actifs non courants

(En K€)	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Actifs non-courants			
Immobilisations incorporelles	713	713	
Immobilisations corporelles	86	75	77
Droits d'utilisation	95	153	209
Autres actifs financiers	5	5	4
Total des actifs non-courants	899	946	290

L'actif incorporel est constitué du contrat de sous-licence avec la SATT Ouest Valorisation noué lors de l'acquisition le 25 octobre 2019, par voie d'apport de titres, de la Société AVCare.

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel de bureau et informatique ainsi que des droits d'utilisation liés aux contrats de location. Les droits d'utilisation sont principalement constitués par le contrat de location des locaux de la Société au sein de la Pépinière Paris Santé Cochin pour une durée de 3 ans avec possibilité de prolonger d'une année supplémentaire, soit jusqu'au 30 septembre 2022. Les droits d'utilisation diminuent à l'approche de cette échéance.

7.1.3.8 Actifs courants

(En K€)	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Actifs courants			
Clients et autres débiteurs	551	602	542
Créances d'impôt	1 380	782	224
Autres actifs courants	603	189	161
Disponibilités	7 587	12 883	10 190
Total des actifs courants	10 120	14 456	11 116

Les Clients et autres débiteurs correspondent essentiellement

- Aux créances de TVA : 529 K€ en 2020 ; 367 K€ en 2019 et 539K€ en 2018
- Aux subventions à recevoir pour 230K en 2019 correspondant à la seconde tranche de la subvention Concours Mondial de l'Innovation Phase 2 (CMI Phase 2) pour 220K€ et de la subvention IQVIA pour l'aide à la création d'emploi pour 9 K€.

Les Créances d'impôts sont les créances de Crédit d'Impôts Recherche (CIR) dont le remboursement est intervenu ou doit intervenir au cours de l'exercice suivant. La hausse des créances de CIR s'explique essentiellement par la hausse du personnel R&D depuis 2018. Les créances CIR font l'objet de dépréciations. A ce titre, pour plus d'information, se référer à la note 2.5 et 2.11 de l'annexe comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS figurant à la section 18 du Document d'Enregistrement.

Les Autres actifs courants correspondent essentiellement à des Charges constatées d'avances et se rapportent à des charges courantes et des charges de recherche et développement. En 2020, les charges constatées d'avances concernent principalement la charge liée à la production d'un lot de 200 litres de substance médicamenteuse (« *drug substance* »).

Les Disponibilités sont composées de comptes bancaires et de placements ayant une échéance initiale de moins de trois mois. (se référer à la section « 8.4 Flux de trésorerie et liquidités » pour une explication sur la variation des disponibilités).

7.1.3.9 Capitaux propres

(En K€)	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	318	318	249
Primes liées au capital	11 639	27 397	19 872
Autres réserves	917	610	355
Report à nouveau	(3 507)	(14 239)	(8 250)
Résultat de l'exercice	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Total des capitaux propres	1 717	9 033	6 237

Le capital social est fixé au 31 décembre 2020 à la somme de 317 925 Euros. Il est divisé en 317 925 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1€.

La variation des capitaux propres entre le 31/12/2018 et le 31/12/2019 s'explique principalement par :

- Le résultat de l'exercice 2019 pour (5 053K€)
- L'affectation du résultat de l'exercice 2018 en report à nouveau (5 989K€)
- Les opérations sur capital pour 7 594K€ expliquées essentiellement par l'augmentation de capital pour 6 716 K€ correspondant à l'émission de 61 059 actions au prix unitaire de 110€.

La variation des capitaux propres entre le 31/12/2019 et le 31/12/2020 s'explique principalement par :

- Le résultat de l'exercice 2020 pour (7 651K€)
- L'affectation du résultat de l'exercice 2019 en report à nouveau (5 053K€)
- L'imputation du report déficitaire (pertes cumulées) sur les primes liées au capital pour 15 785K€

Se reporter au tableau de variation des capitaux propres présenté dans les comptes établis en normes IFRS, tels qu'adoptés par l'Union Européenne, pour les exercices clos le 31 décembre 2020/2019/2018 figurant à la section 18 du Document d'Enregistrement.

7.1.3.10 Passifs non courants

(En K€)	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Emprunts et dettes financières	2 400	1 030	1 052
Engagements envers le personnel	94	47	14
Autres provisions	426	130	-
Total des passifs non-courants	2 921	1 207	1 066

Les emprunts et dettes financières sont composées :

- des avances remboursables :
 - 884 K€ au 31/12/2018
 - 918 K€ au 31/12/2019
 - 1 053K€ au 31/12/2020
- des dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16) :
 - 168 K€ au 31/12/2018
 - 112 K€ au 31/12/2019
 - 47 K€ au 31/12/2020
- aux Prêts Garantis par l'Etat pour 1 300 K€ au 31/12/2020

Les autres provisions se rapportent au Crédit d'Impôt Recherche. Se référer à la note 2.5 de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS présente à la section 18 du Document d'enregistrement.

Les engagements envers le personnel correspondent à la Provision pour Indemnité de Départ à la Retraite (PIDR).

Se référer à la section 8 du Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les sources de financement de la Société.

7.1.3.11 Passifs courants

(En K€)	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Passifs courants			
Emprunts et concours bancaires (part à moins d'un an)	162	106	147
Fournisseurs et autres créditeurs	2 970	1 805	565
Autres passifs courants	3 250	3 250	3 391
Total des passifs courants	6 382	5 162	4 103

Les Emprunts et concours bancaires incluent essentiellement la part courante des avances remboursables et des dettes liées aux obligations locatives.

L'évolution à la hausse du poste fournisseurs et autres créditeurs sur les trois derniers exercices est corrélée aux activités de la Société et plus particulièrement à la mise en place et l'avancement des essais cliniques et la production de lot de substance médicamenteuse (« *drug substance* »).

Les autres passifs courants correspondent à des produits constatés d'avance et correspondent aux sommes versées par Mediolanum farmaceutici S.p.a dans le cadre du contrat de collaboration de recherche et de développement signé avec la Société en octobre 2016. Se référer à la note 2.13 de l'annexe des comptes individuels retraités établis

selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS présente à la section 18 du Document d'enregistrement.

7.1.4 Présentation des comptes de la Société pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021

7.1.4.1 Chiffre d'affaires

Compte tenu du stade de développement de son candidat médicament, la Société ne réalise pas de chiffre d'affaires.

7.1.4.2 Revenus issus des contrats avec les clients

Néant

7.1.4.3 Charges opérationnelles courantes par destination

- **Frais de recherches et développements**

Les frais de recherche et développement se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

Recherche et développement (Montants en K€)	30.06.2021	30.06.2020
Etudes et recherches	(4 592)	(2 137)
Honoraires	(333)	(342)
Charges de personnel	(678)	(414)
Charges liées aux engagements de retraite	(17)	(10)
Charges de location	(31)	(81)
Licences		
Amortissements, dépréciations et provisions pour risques et charges liés au CIR	(4)	(4)
Autres	(8)	(7)
Crédit d'impôt recherche	780	422
Subventions	504	91
Frais de recherche et développement, net	(4 379)	(2 482)

Les frais de recherche et développement sont principalement constitués :

- Des frais d'étude et recherche correspondant aux essais cliniques en cours. Au premier semestre 2020, la Société a poursuivi l'essai clinique Actimis avec le recrutement de 38 patients. Au premier semestre 2021, la Société a poursuivi ses essais cliniques Actimis et Garden et a recruté l'ensemble des patients prévu aux protocoles. L'augmentation sur ces deux périodes s'explique essentiellement par l'avancement des deux essais cliniques et par la mise en place de l'essai clinique Actisave.
- Des honoraires : la Société s'entoure de nombreux experts dans tous les domaines de la recherche et du développement : non clinique, pharmaceutique, clinique, réglementaire.
- Des charges de personnel : Les charges de personnel ne comprennent que la part du salaire du personnel ayant trait à la recherche et développement. La hausse des charges de personnel s'explique par une augmentation de l'effectif sur la période.
- Du crédit d'impôt recherche : l'augmentation sur la période s'explique essentiellement par une hausse des frais de recherche et développement et par une hausse de l'effectif.

- **Frais généraux et administratifs**

Les frais généraux et administratifs se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

Frais généraux et administratifs (Montants en K€)	30.06.2021	30.06.2020
Etudes et recherches	(33)	(49)
Frais de déplacement et missions	(13)	(28)
Charges de location	(4)	(2)
Assurances	(33)	(14)
Dépenses de publicité	(10)	(31)
Honoraires	(659)	(256)
Charges de personnel	(373)	(256)
Charges liées aux engagements de retraite	(9)	(6)
Amortissement et dépréciation	(51)	(40)
Autres	(72)	(52)
Frais généraux et administratifs, net	(1 258)	(735)

Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- Des honoraires d'avocats, des honoraires du dirigeant, de conseils extérieurs et d'honoraires de propriété intellectuelle. La hausse sur la période s'explique principalement par les honoraires liés à la rédaction du Document d'enregistrement et l'audit des comptes IFRS des trois dernières années ;
- Des charges de personnel qui regroupent le personnel administratif et financier ainsi que la part des salaires du personnel R&D qui correspond à du temps administratif.

7.1.4.4 Résultat financier

(Montants en K€)	30.06.21	30.06.20
Charges d'intérêts	(114)	(2)
Charges d'actualisation liées à IAS 20	(51)	(32)
Pertes de change	(2)	(2)
Total des charges financières	(167)	(36)
Gains de change	2	2
Total des produits financiers	2	2
Résultat financier net	(165)	(34)

Le résultat financier est essentiellement constitué des charges financières des avances remboursables calculées et évaluées selon IAS 20. Au 30 juin 2021, les charges d'intérêts correspondent aux intérêts et aux coûts de l'emprunt obligataire émis le 5 mars 2021.

7.1.4.5 Impôts sur les sociétés

Voir section 7.1.3.5

7.1.4.6 Résultat par action

Résultat par action	30.06.2021	30.06.2020
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés	383 415	317 925
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(5 906)	(3 423)
Résultat de base par action (€ / action)	(15,40)	(10,77)
Résultat dilué par action (€ / action)	(15,40)	(10,77)

7.1.4.7 Actifs non courants

(En K€)	30/06/2021	31/12/2020
ACTIF		
Actifs non-courants		
Immobilisations incorporelles	713	713
Droits d'utilisation	68	95
Immobilisations corporelles	68	86
Autres actifs financiers	5	5
Total des actifs non-courants	854	899

L'actif incorporel est constitué du contrat de sous-licence avec la SATT Ouest Valorisation conclu lors de l'acquisition le 25 octobre 2019, par voie d'apport de titres, de la Société AVCare.

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel de bureau et informatique ainsi que des droits d'utilisation liés aux contrats de location. Les droits d'utilisation sont principalement constitués par le contrat de location des locaux de la Société au sein de la Pépinière Paris Santé Cochin pour une durée de 3 ans avec possibilité de prolonger d'une année supplémentaire, soit jusqu'au 30 septembre 2022. Les droits d'utilisation diminuent à l'approche de cette échéance.

7.1.4.8 Actifs courants

(En K€)	30/06/2021	31/12/2020
Actifs courants		
Clients et autres débiteurs	1 180	551
Créances d'impôt	2 155	1 380
Autres actifs courants	183	603
Disponibilités	8 796	7 587
Total des actifs courants	12 315	10 121

Les « Clients et autres débiteurs » correspondent essentiellement

- Aux créances de TVA : 529 K€ en 2020 ; 600 K€ au 30 juin 2021
- A une subvention à recevoir du concours iNov comptabilisée à l'avancement pour 305K au 30 juin 2021
- A une avance fournisseur pour 264K€ liée à la mise en place de l'étude Actisave

Les « Créances d'impôts » sont les créances de Crédit d'Impôts Recherche (CIR) :

- Au 31 décembre 2020 : correspond à la créance de CIR 2020

- Au 30 juin 2021 : correspond à la créance de CIR 2020 dont le remboursement est intervenu en aout 2021 et à la créance CIR du premier semestre 2021

Les « Autres actifs courants » correspondent essentiellement à des charges constatées d'avances et se rapportent à des charges courantes et des charges de recherche et développement. En 2020, les charges constatées d'avances concernent principalement la charge liée à la production d'un lot de 200 litres de substance médicamenteuse (« *drug substance* ») qui interviendra en 2021.

Les « Disponibilités » sont composées de comptes bancaires et de placements ayant une échéance initiale de moins de trois mois. (Se référer à la section « 8.4 Flux de trésorerie et liquidités » pour une explication sur la variation des disponibilités).

7.1.4.9 Capitaux propres

(En K€)	30/06/2021	31/12/2020
Capitaux propres		
Capital	418	318
Primes liées au capital	13 021	11 639
Autres réserves	1 005	918
Report à nouveau	(4 429)	(3 508)
Résultat de l'exercice	(5 906)	(7 651)
Total des capitaux propres, part du groupe	4 110	1 717
Total des capitaux propres	4 110	1 717

Le capital social est fixé au 30 juin 2021 à la somme de 418 380 Euros. Il est divisé en 418 380 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1€.

La variation des capitaux propres entre le 31/12/2020 et le 30/06/2021 s'explique principalement par :

- Le résultat du premier semestre 2021 pour (5 906K€)
- L'augmentation de capital au profit de Mediolanum pour un montant de 5 055K€
- Le retraitement pour 3 250K€ dans le cadre du *buy back agreement* signé avec Mediolanum (voir la note 2.1.2 de l'annexe des états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin 2021 qui décrit l'opération)
- L'imputation sur la prime d'émission des pertes cumulées pour 6 729 K€.

Se reporter au tableau de variation des capitaux propres présenté dans les états financiers semestriels au 30 juin 2021 selon les normes IFRS figurant à la section 18 du Document d'Enregistrement.

7.1.4.10 Passifs non courants

(En K€)	30/06/2021	31/12/2020
Passifs non-courants		
Emprunts et dettes financières	4 426	2 400
Engagements envers le personnel	128	94
Autres provisions	543	426
Total des passifs non-courants	5 098	2 921

Les emprunts et dettes financières sont composées :

- des avances remboursables :

- 1 053K€ au 31/12/2020
- 1 102K€ au 30/06/21
- des dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16) :
 - 47 K€ au 31/12/2020
 - 16 K€ au 30/06/21
- aux Prêts Garantis par l'Etat pour 1 300 K€ au 31/12/2020 et au 30 juin 2021
- de l'emprunt obligataire émis le 5 mars 2021 pour une valeur dans les comptes de 2 008K€

Les autres provisions se rapportent au Crédit d'Impôt Recherche. Se référer à la note 2.5 de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS et à la 2.5 de l'annexe des états financiers semestriels au 30 juin 2021 selon les normes IFRS présentes à la section 18 du Document d'enregistrement.

Les engagements envers le personnel correspondent à la Provision pour Indemnité de Départ à la Retraite (PIDR).

Se référer à la section 8 du Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les sources de financement de la Société.

7.1.4.11 Passifs courants

(En K€)	30/06/2021	31/12/2020
Passifs courants		
Emprunts et concours bancaires (part à moins d'un an)	164	162
Fournisseurs et autres créditeurs	3 796	2 970
Autres passifs courants	-	3 250
Total des passifs courants	3 961	6 382

Les « Emprunts et concours bancaires » incluent essentiellement la part courante des avances remboursables et des dettes liées aux obligations locatives.

L'évolution à la hausse du poste « Fournisseurs et autres créditeurs » est corrélée aux activités de la Société et plus particulièrement à l'avancement des essais cliniques.

Les montants préalablement versés par Mediolanum (3 250 K€), comptabilisés en « Autres passifs courants » à la clôture 31 décembre 2020 ont été comptabilisés en capitaux propres au 30 juin 2021 dans le cadre de l'entrée au capital de Mediolanum. Se référer à la note 2.13 de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS et à la note 2.13 de l'annexe des états financiers semestriels au 30 juin 2021 selon les normes IFRS présentes à la section 18 du Document d'enregistrement.

7.1.5 Évolution probable des activités de l'émetteur et de ses activités en matière de R&D

Voir section 5 du Document d'enregistrement.

7.2 Résultats d'exploitation

7.2.1 Résultats d'exploitation des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

(En K€)	Au 31 décembre		
	2020	2019	2018
Revenus issus des contrats avec les clients			50
Frais de recherche et développement, net	(5 770)	(3 603)	(4 091)
Frais généraux et administratifs, net	(1 483)	(1 286)	(1 758)
Charges liées au paiements en actions	(323)	(276)	(34)
Résultat opérationnel	(7 576)	(5 164)	(5 832)
Produits financiers	6	0	0
Charges financières	(81)	(89)	(157)
Résultat courant avant impôt	(7 651)	(5 253)	(5 989)
Impôt sur les sociétés		200	
Résultat net	(7 651)	(5 053)	(5 989)

Au 31 décembre 2018, le résultat opérationnel s'élève à – 5 832K€ et est principalement constitué :

- des frais de recherche et développement constitués des coûts liés à la finalisation étude de phase 1 chez le volontaire sain, à l'initiation de l'essai clinique Actimis, à la production de deux lots de substance médicamenteuse et des coûts du personnel affecté à la recherche et au développement ;
- des frais généraux et administratifs essentiellement composés par des honoraires juridiques et des commissions de succès liées à la réalisation des augmentations de capital de 2018.

Le résultat opérationnel s'élève à – 5 164 K€ au 31 décembre 2019 contre – 5 832 K€ au 31 décembre 2018. Cette variation s'explique principalement par :

- une diminution des frais de recherche et développement. En effet, en 2018, la Société a principalement finalisé son étude de phase 1 chez le volontaire sain, initié l'essai clinique Actimis et produit deux lots de substance médicamenteuse. En 2019, la Société a poursuivi son essai Actimis.
- une augmentation du Crédit d'Impôt Recherche expliquée par une hausse de personnel
- une diminution des frais généraux administratifs nets expliquée essentiellement par l'absence en 2019 de commission de succès liées à la réalisation des augmentations de capital de 2018.

Le résultat opérationnel s'élève à – 7 576 K€ au 31 décembre 2020 contre – 5 164 K€ au 31 décembre 2019. Cette variation s'explique principalement par :

- une augmentation des frais de recherche et développement expliqué principalement
 - par la poursuite de l'essai clinique Actimis (inclusion de 66 patients contre 18 en 2019) et par la mise en place et le lancement de l'étude Garden.
 - par une hausse des charges de personnel et des honoraires de consultants en recherche et développement
- une augmentation du Crédit d'Impôt Recherche.
- une augmentation des frais généraux et administratif expliqué essentiellement par augmentation des charges de personnel.

7.2.2 Résultats d'exploitation pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021

(En K€)	30.06.2021	30.06.2020
Frais de recherche et développement, net	(4 379)	(2 482)
Frais généraux et administratifs, net	(1 258)	(735)
Charges liées au paiements en actions	(95)	(172)
Autres produits et charges opérationnels	(9)	(0)
Résultat opérationnel	(5 741)	(3 389)
Produits financiers	2	2
Charges financières	(167)	(36)
Résultat courant avant impôt	(5 906)	(3 423)
Impôt sur les sociétés	-	-
Résultat net	(5 906)	(3 423)

Le résultat opérationnel s'élève à (3 389) K€ au 30 juin 2020 contre (5 741) K€ au 30 juin 2021. Cette variation s'explique principalement par :

- une augmentation des frais de recherche et développement expliqué principalement
 - par l'avancement des essais cliniques Actimis et Garden (et la fin des inclusions au 30 juin 2021) et par la mise en place de l'essai clinique Actisave
 - par une hausse des charges de personnel et des honoraires de consultants en recherche et développement
- une augmentation du Crédit d'Impôt Recherche ;
- une augmentation des frais généraux et administratifs expliqué essentiellement par augmentation des honoraires juridiques et corporate

8 TRESORERIE ET CAPITAUX

8.1 Informations sur les capitaux propres de la Société

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la société depuis sa création :

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions total	Valeur nominale	Capital social
2014	Constitution	37 000		37 000	37 000	1,00 €	37 000
	Total 2014	37 000	0	37 000	37 000		37 000
23/01/2015	Emission en numéraire	14 473	535 501	14 473	51 473	1,00 €	51 473
28/01/2015	Emission en numéraire	1 079	39 923	1 079	52 552	1,00 €	52 552
31/03/2015	Emission en numéraire	2 000	74 000	2 000	54 552	1,00 €	54 552
	Total 2015	17 552	649 424	17 552	54 552		54 552
11/04/2016	Emission en numéraire	13 094	707 076	13 094	67 646	1,00 €	67 646
12/05/2016	Emission en numéraire	7 742	418 068	7 742	75 388	1,00 €	75 388
26/05/2016	Emission en numéraire	910	49 140	910	76 298	1,00 €	76 298
08/06/2016	Emission en numéraire	1 789	96 606	1 789	78 087	1,00 €	78 087
10/06/2016	Emission en numéraire	1 089	58 806	1 089	79 176	1,00 €	79 176
17/06/2016	Emission en numéraire	635	34 290	635	79 811	1,00 €	79 811
30/06/2016	Emission en numéraire	427	23 058	427	80 238	1,00 €	80 238
	Total 2016	25 686	1 387 044	25 686	80 238		80 238
31/01/2017	Emission en numéraire	13 636	736 344	13 636	93 874	1,00 €	93 874
27/03/2017	Emission en numéraire	2 353	127 062	2 353	96 227	1,00 €	96 227
12/06/2017	Emission en numéraire d'ABSA	2 688	217 728	2 688	98 915	1,00 €	98 915
13/11/2017	Emission en numéraire d'ABSA	4 649	376 569	4 649	103 564	1,00 €	103 564
19/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	751	60 831	751	104 315	1,00 €	104 315
20/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	3 658	296 298	3 658	107 973	1,00 €	107 973
	Total 2017	27 735	1 814 832	27 735	107 973		107 973
20/04/2018	Conversion des OC en ABSA	12 174	786 462	12 174	120 147	1,00 €	120 147
02/08/2018	Emission en numéraire	59 260	7 940 840	59 260	179 407	1,00 €	179 407
18/10/2018	Conversion des OC en ABSA	15 187	1 321 277	15 187	194 594	1,00 €	194 594
24/10/2018	Emission en numéraire d'ABSA	54 546	5 945 514	54 546	249 140	1,00 €	249 140
	Total 2018	141 167	15 994 093	141 167	249 140		249 140
25/10/2019	Emission par apport en nature	7 726	842 134	7 726	256 866	1,00 €	256 866
28/10/2019	Emission en numéraire d'ABSA	61 059	6 655 431	61 059	317 925	1,00 €	317 925
	Total 2019	68 785	7 497 565	68 785	317 925		317 925
03/06/2021	Autres*		3 250 000			N/A	317 925
24/06/2021	Emission en numéraire	55 000	0	55 000	372 925	1,00 €	372 925
24/06/2021	Emission en numéraire d'ABSA	45 455	4 954 595	45 455	418 380	1,00 €	418 380
	Total 2021	100 455	8 204 595	100 455	418 380		418 380

* Dans le cadre de buy-back agreement signé avec Mediolanum (cf §2.1.2 de l'annexe des états financiers semestriels au 30 juin 2021 où est décrite l'opération Mediolanum)

8.2 Flux de trésorerie et liquidités

8.2.1 Flux net de trésorerie et liquidités pour les exercices clos au 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Au 31 décembre 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie et les placements liquides (dépôts à termes inclus dans les autres actifs financiers courants) s'élèvent à 7 587 K€.

ETAT DES FLUX DE TRESORERIE			
(En K€)	AU 31 DECEMBRE		
	2020	2019	2018
Résultat net total consolidé	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Ajustements :			
Elim. des amortissements et provisions	140	502	158
Elim. des résultats de cession et des pertes et profits de dilution	2	0	4
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	323	276	34
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	(7 186)	(4 275)	(5 792)
Elim. de la charge (produit) d'impôt	0	(200)	(0)
Elim. du coût de l'endettement financier net	(44)	39	1
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(7 230)	(4 436)	(5 791)
Incidence de la variation des créances	(362)	(87)	1 134
Incidence de la variation des dettes fournisseurs	1 165	1 090	(590)
Variation créance de CIR	(312)	(842)	(228)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(6 740)	(4 276)	(5 475)
Incidence des variations de périmètre	0	344	0
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(53)	(17)	(58)
Variation des prêts et avances consentis	0	(1)	3
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(53)	326	(55)
Augmentation de capital	28	6 744	14 000
Emission d'emprunts	1 521	0	1 741
Remboursement d'emprunts	(50)	(100)	(100)
Intérêts financiers nets versés	0	0	0
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	1 498	6 644	15 641
Variation de la trésorerie	(5 294)	2 694	10 111
Trésorerie d'ouverture	12 882	10 188	76
Trésorerie de clôture	7 587	12 882	10 188

8.2.1.1 Flux net de trésorerie liées aux activités opérationnelles

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles.

8.2.1.2 Flux net de trésorerie liées aux activités d'investissement

En 2018, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à -55 K€ et correspondent essentiellement à l'acquisition d'immobilisations corporelles.

En 2019, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à 326 K€ et correspondent essentiellement à un flux positif de variation de périmètre de 344 K€ qui correspond à la trésorerie de la Société AVCare acquise par la Société en octobre 2019.

En 2020, les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement s'élèvent à -53 K€ et correspondent essentiellement à l'acquisition d'immobilisations corporelles.

8.2.1.3 Flux net de trésorerie liés aux activités de financement

En 2018, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à 15 641 K€ et correspondent essentiellement à :

- au produit de l'augmentation de capital de juillet 2018 pour 8 000 K€ par émission de 59 260 actions au prix unitaire de 135€
- au produit de l'augmentation de capital de novembre 2018 pour 6 000 K€ par émission de 54 546 actions au prix unitaire de 110€
- à l'émission d'un emprunt obligataire pour 1 300 K€
- à la réception de la seconde tranche d'avance remboursable pour 442 K€
- au remboursement de l'avance remboursable pour 100K€

En 2019, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à 6 644 K€ et correspondent essentiellement à :

- l'augmentation de capital pour 6 716 K€ correspondant à l'émission de 61 059 actions au prix unitaire de 110€.
- la souscription de bons de souscription d'actions (BSA) pour 28 K€
- au remboursement de l'avance remboursable pour 100K€

En 2020, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à 1 498 K€ et correspondent essentiellement à :

- la souscription de bons de souscription d'actions (BSA) pour 28 K€
- la souscription des Prêts Garantis par l'État pour 1 300 K€ et la réception de la dernière tranche d'avance remboursable pour 220 K€
- au remboursement de l'avance remboursable pour 50 K€

8.2.2 Flux net de trésorerie et liquidités au 30 juin 2020 et 30 juin 2021

Au 30 juin 2021, la trésorerie et les équivalents de trésorerie et les placements liquides (dépôts à termes inclus dans les autres actifs financiers courants) s'élèvent à 8 794 K€.

(En K€)	30.06.2021	30.06.2020
Résultat net total consolidé	(5 906)	(3 423)
Ajustements :		
Elim. des amortissements et provisions	82	60
Elim. des résultats de cession et des pertes et profits de dilution	(1)	0
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	95	172
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	(5 730)	(3 192)
Elim. de la charge (produit) d'impôt	0	(0)
Elim. du coût de l'endettement financier net	115	(62)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(5 615)	(3 254)
Incidence de la variation des créances	(209)	275
Incidence de la variation des dettes fournisseurs	826	237
Variation créance de CIR	(662)	(139)
Autres éléments imputés sur la prime d'émission	(94)	
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(5 754)	(2 879)
Incidence des variations de périmètre	0	0
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(6)	(10)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	1	0
Variation des prêts et avances consentis	0	0
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(5)	(10)
Augmentation de capital	5 055	0
Emission d'emprunts	1 962	221
Remboursement d'emprunts	(50)	0
Intérêts financiers nets versés	0	0
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	6 967	221
Variation de la trésorerie	1 207	(2 668)
Trésorerie d'ouverture	7 587	12 882
Trésorerie de clôture	8 794	10 213

8.2.2.1 Flux net de trésorerie liées aux activités opérationnelles

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles.

8.2.2.2 Flux net de trésorerie liées aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent essentiellement à l'acquisition d'immobilisations corporelles.

8.2.2.3 Flux net de trésorerie liés aux activités de financement

Au 30 juin 2020, les flux de trésorerie liés aux activités de financement correspondent la réception de la dernière tranche d'avance remboursable pour 221 K€

Au 30 juin 2021, les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à 6 967 K€ et correspondent essentiellement à :

- Une augmentation de capital pour un montant de 5 055K€
- A l'émission d'un emprunt obligataire pour 1 895K€
- A la réception d'une avance remboursable pour 67K€

8.3 Information sur les sources de financement

8.3.1 Information sur les sources de financement

8.3.1.1 Financement par le capital

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital d'Acticor Biotech jusqu'à la date du Document d'Enregistrement :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opération
2013	37	Apport des fondateurs
2015	667	Augmentation de capital
2016	1 413	Augmentation de capital
2017	1 843	Augmentation de capital
2018	14 000	Augmentation de capital
2018	2 050	Conversion d'obligations convertibles en actions
2019	6 716	Augmentation de capital
2021	5 055	Augmentation de capital
Total	31 781	

8.3.1.2 Financement par emprunt obligataire convertibles en actions

Les obligations convertibles en ABSA émises en 2017 et en 2018 ont toutes été converties à la date du Document d'Enregistrement (voir la Note 2.7 Capital et 2.9.2 Emprunts obligataires de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS en Section 18.1 Informations Financières Historiques du Document d'Enregistrement).

L'Assemblée Générale du 5 mars 2021 a autorisé et procédé à l'émission de 1.895.000 obligations convertibles d'un euro chacune pour un montant total de 1 895K€. L'emprunt était consenti pour une durée expirant le 28 février 2023. L'ensemble des bénéficiaires des obligations convertibles ont notifié leur souhait de participer à l'augmentation de capital à venir dans le cadre de l'introduction en bourse. Dans ce cadre, comme décrit à la section 19.1.5.4 du Document d'enregistrement, l'assemblée générale de la Société en date du 10 septembre 2021 a modifié les termes et conditions des OC 2021 pour permettre, en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, leur remboursement, à l'initiative de la Société, par compensation de créances avec les sommes à devoir par les titulaires au titre de leur engagement de souscription à l'augmentation de capital devant être réalisée dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse, soit un total de 1 895K€ plus intérêts courus à la date de l'augmentation de capital.

Il est précisé que les termes et conditions des obligations convertibles prévoient une prime de remboursement anticipée d'un montant égal à 25 pour cent (25%) du prix de souscription de l'ensemble des OC2021 majoré de 8% par an à compter du jour de leur souscription jusqu'à la date de remboursement.

8.3.1.3 Financement par emprunt obligataire simple

La Société a procédé, le 16 septembre 2021, à l'émission d'obligations simples pour un montant de 5.940.000 euros, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale des associés de la Société en date du 10 septembre 2021. Il est précisé que les termes et conditions des obligations simples prévoient, en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, un cas de remboursement automatique des obligations simples par la Société, sans prime de remboursement, par compensation de créances avec les sommes à devoir par les titulaires au titre de leur engagement de souscription à l'augmentation de capital devant être réalisée dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse.

8.3.1.4 Financement par emprunt

Au second semestre 2020 et dans le contexte de pandémie mondiale, la Société a sollicité et obtenu auprès de BPI France et de la banque CIC Ouest deux prêts garantis par l'État d'un montant total de 1 300K€. Les remboursements de ces deux emprunts débiteront en 2022 (voir la Note 2.9.3 PGE de l'annexe des comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre

2019 et 2020 selon les normes IFRS figurant en Section 18.1 Informations Financières Historiques du Document d'Enregistrement).

8.3.1.5 Financement par avances remboursables

Le 4 Avril 2016, Acticor Biotech a obtenu de BPI France une avance remboursable ne portant pas intérêt pour « le développement de la preuve de concept de ACT-017 chez l'animal (souris humanisé et primate), premier antithrombotique sans risque hémorragique dans le traitement de l'AVC » d'un montant total maximum de 500 K€.

Le 21 Juillet 2017, Acticor Biotech a obtenu de BPIFRANCE FINANCEMENT une avance récupérable remboursable avec un taux d'actualisation de 0,90% pour « la finalisation des étapes clinique et préclinique 1 et préparation des essais cliniques 2 du développement d'un nouveau traitement d'urgence de l'AVC ischémique basé sur un fragment d'anticorps humanisé dirigé contre une nouvelle cible d'intérêt, la glycoprotéine VI plaquettaire (GPVI) » d'un montant total maximum de 1 104 095 €.

En janvier 2021, dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir, la Société a été Lauréat du Concours d'Innovation (iNov) dans la catégorie situation d'urgence pour le développement de Glenzocimab dans l'AVC à travers une étude de phase 2/3. La Société percevra une aide de 1,9M€ sous forme d'avance remboursable et de subvention.

L'échéancier de remboursement est décrit dans la note 2.9.1 de l'annexe aux états financiers de la Société établis en normes IFRS et dans la note 2.9.1 de l'annexe des états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin 2021 figurant à la section 18 du Document d'Enregistrement.

8.3.1.6 Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) depuis sa création :

- le CIR déclaré au titre de l'exercice 2018 (351 K€) a été intégralement remboursé en septembre 2019 mais fait l'objet d'une provision à hauteur de 129 k€.
- le CIR déclaré au titre de l'exercice 2019 (795 K€) a été intégralement remboursé en octobre 2020 mais fait l'objet d'une provision à hauteur de 13 K€.
- le CIR déclaré au titre de l'exercice 2020 (1 390K€), intégralement remboursé sur le second semestre 2021, fait l'objet d'une provision à hauteur de 10 K€.

Se référer à la note 2.5 et 2.11 de l'annexe comptes établis en normes IFRS, tels qu'adoptés par l'Union Européenne, pour les exercices clos le 31 décembre 2020/2019/2018 figurant à la section 18 du Document d'Enregistrement.

8.4 Information sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société

8.4.1 Besoins de financement

Les principaux besoins de financement de la Société incluent ses besoins en fonds de roulement, d'exploitation, le remboursement de ses emprunts et avances remboursables.

8.4.2 Structure de financement

Au titre des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020, les dettes financières de la Société ont essentiellement été constituées :

- des emprunts obligataires convertibles émis en 2017 qui ont été convertis en actions en 2018 ;
- des avances remboursables accordées par Bpifrance ;
- des prêts garantis par l'État.

Au 30 juin 2021, les dettes financières de la Société ont essentiellement été constituées :

- de l'emprunt obligataire convertible émis mars 2021 ;

- des avances remboursables accordées par Bpifrance ;
- des prêts garantis par l'État.

Le tableau ci-après présente les échéances de la dette financière de la Société au 30 juin 2021 :

	30/06/2021	Part à moins d'un an	Part d'un an à 5 ans	Part à plus de 5 ans
Avances remboursables	1 102		1 102	
Dette liée aux obligations locatives (IFRS 16)	16		16	
Emprunts et dettes financières diverses	1 300		1 300	
Emprunt obligataire	2 008		2 008	
Dettes financières non courantes	4 425		4 425	
Dettes financières courantes	164	164		
Total dettes financières	4 589	164	4 425	

Les informations relatives à la structure de financement de la Société figurent à la section 8.1 « Informations sur les capitaux » et 8.3 « Informations sur les sources de financement » du Document d'Enregistrement.

8.4.3 Politique de financement

Afin de couvrir les besoins futurs de la Société, le conseil d'administration s'est engagé dans la préparation de l'admission des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth à Paris et de l'augmentation du capital concomitante.

8.5 Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

8.6 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Comme indiqué à la section 5.12.2 du présent Document d'enregistrement, les organes de direction de la Société n'ont pas pris, pour le moment, d'engagements fermes de réaliser des investissements significatifs pour les années à venir. Par conséquent, il n'existe pas à la date du présent Document d'enregistrement d'engagements importants pour lesquels des sources de financement seront prochainement nécessaires.

Nonobstant ce qui précède, comme indiqué à la section 3.2.1, la Société a constaté depuis sa création des pertes nettes importantes. Ces pertes reflètent l'importance des dépenses engagées en matière de recherche et développement. La Société prévoit que ces pertes perdureront au cours des prochaines années, du moins jusqu'à la commercialisation de ses produits, en raison des investissements significatifs qu'exigent la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la distribution de ses produits, les essais précliniques et cliniques, les activités administratives, les activités liées au développement de la propriété intellectuelle, ainsi que, le cas échéant, des accords de licence sur de nouveaux produits et les accords d'acquisition de nouvelles technologies éventuellement nécessaires. La Société pourrait ne jamais commercialiser de produits et de ce fait ne jamais devenir rentable.

La Société prévoit d'accroître encore ses pertes d'exploitation dans un futur proche, en particulier lorsque :

- certains de ses produits passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;
- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le glenzocimab dans l'indication de l'AVC ischémique aigu qui est son seul produit en phase avancée de développement) ;
- elle commencera à payer les droits afférents au dépôt de demandes d'autorisations de mise sur le marché auprès des instances réglementaires) ;
- elle accroîtra son portefeuille de produits en y ajoutant de nouveaux produits pour un futur développement ;
- elle versera des paiements d'étapes à des tiers qui lui auront déjà licencié leurs technologies ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et pourrait acheter, le cas échéant, de nouvelles technologies, produits ou licences ;

- elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.

Le montant des pertes nettes et le temps nécessaire pour atteindre une rentabilité stable sont très difficilement évaluables et dépendent de plusieurs facteurs, notamment :

- du degré d'avancement des activités de recherche et développement de la Société, en particulier les développements précliniques et les essais cliniques ;
- du calendrier des procédures réglementaires dans le cadre de la préparation, de l'instruction et de la protection des brevets et des droits de propriété intellectuelle ;
- des modifications, le cas échéant, des collaborations mises en place par la Société ; et
- d'autres facteurs, dont un grand nombre échappent à son contrôle.

La Société a jusqu'à ce jour financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital, d'émission d'obligations convertibles en actions, d'emprunts bancaires (PGE notamment en 2020) et de remboursement de créances de Crédit d'impôt recherche. Comme décrit en section 8.3.1.3, elle a procédé, en date du 16 septembre 2021, à l'émission d'obligations simples pour un montant de 5 940 K€.

Afin de couvrir les besoins futurs de la Société, le conseil d'administration s'est engagé dans la préparation de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Growth Paris et de l'augmentation du capital concomitante.

A la date du Document d'enregistrement, compte tenu de ses ressources utilisées à ce jour ainsi que de celles utilisables et au regard de ses cash-flows prévisionnels, la Société estime disposer de ressources suffisantes pour financer ses opérations pour les 12 prochains mois à la date du Document d'enregistrement. La note 2.2.1 de l'annexe aux comptes établis pour la période de six mois au 30 juin 2021 insérée à la section 18.1 du Document d'Enregistrement détaille l'information relative à l'absence de risque de liquidité pour les 12 prochains mois ainsi que les mesures envisagées au-delà de cet horizon. Le rapport d'audit des commissaires aux comptes relatif aux comptes individuels retraités établis selon les normes IFRS au 31 décembre 2018 et les comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 selon les normes IFRS et le rapport de revue limitée des commissaires aux comptes relatif aux comptes pour la période de six mois close les 30 juin 2020 et 2021 insérés à la section 18.3 du Document d'enregistrement comprennent une observation relative aux besoins de financement de la Société et qui renvoie aux notes 2.2.1 des annexes des comptes mentionnés ci-dessus.

9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

9.1 Général

Les activités de la Société ayant trait aux travaux de recherche et de développement, tests précliniques, études cliniques ainsi qu'à la fabrication et la commercialisation de ses produits (à ce stade, un candidat médicament biologique à base d'anticorps monoclonaux) sont soumises à un encadrement réglementaire strict tant aux États-Unis que dans l'Union européenne.

En particulier, l'Agence Européenne des Médicaments (« EMA ») dans l'Union européenne, la *Food and Drug Administration* (« FDA ») aux États-Unis, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (y compris essais cliniques), de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est généralement longue. Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires communs dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. Cela implique d'effectuer des tests de laboratoire importants, des développements pharmaceutiques précliniques et des essais cliniques. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte ainsi cinq étapes principales :

- la recherche ;
- le développement préclinique ;
- les essais cliniques chez l'Homme ;
- l'autorisation de mise sur le marché et
- la commercialisation.

9.2 États-Unis

Aux États-Unis, les agents biologiques sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, *Food, Drug, and Cosmetic Act*) et de la loi sur le service de santé publique (PHSA, *Public Health Service Act*) et des règlements d'application correspondants. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et l'observance consécutive des législations et réglementations applicables au niveau fédéral, étatique, local et en dehors des États-Unis nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières. Le non-respect des exigences en vigueur aux États-Unis à tout moment du processus de développement ou d'autorisation d'un produit, ou après son autorisation, peut exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent comprendre notamment le refus de la FDA d'accorder des autorisations en attente, le retrait d'une autorisation, la suspension de l'évaluation clinique, des lettres d'information (dites « non titrées ») ou d'avertissement, le rappel de produits ou leur retrait du marché, la saisie de produits, des injonctions de suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des amendes, des refus de contrats avec le gouvernement, la restitution, le remboursement, ou des sanctions civiles ou pénales. Toute mesure coercitive de la part des agences réglementaires ou des autorités judiciaires est susceptible de nuire matériellement à la Société.

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les produits candidats doivent au préalable être autorisés par la FDA par le biais d'une demande d'enregistrement de produit biologique (BLA, *Biologics License Application*). Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un produit biologique aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- réalisation d'un vaste programme d'évaluations non cliniques, également appelées précliniques, en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou en anglais GLP, *Good Laboratory Practice*) de la FDA ;
- soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (IND, *Investigative New Drug*), devant entrer en effet avant le début des essais cliniques chez l'être humain ;
- réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur sur les IND et autres réglementations en rapport avec les essais cliniques, parfois appelées bonnes pratiques cliniques (BPC ou en anglais GCP, *Good Clinical Practices*), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;
- soumission d'une BLA auprès de la FDA ;
- réalisation satisfaisante d'une inspection pré-autorisation par la FDA des unités de fabrication dans lesquelles se déroule la production du produit afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa ou en anglais cGMP, *current Good Manufacturing Practice*) de la FDA, et de s'assurer que les locaux, les méthodes et les procédures de contrôle conviennent pour préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance du produit ;
- réalisation éventuelle par la FDA d'un audit des centres d'études précliniques ou cliniques ayant généré les données fournies à l'appui de la BLA ; et
- examen et validation de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux États-Unis.

Dans le cadre de l'étude des BLA, les produits candidats devront suivre les lignes directrices érigées par la FDA en matière d'anticorps monoclonaux.

9.2.1 Développement préclinique

La phase de développement préclinique est généralement composée d'évaluations en laboratoire de la structure du médicament, de sa formulation et de sa stabilité, ainsi que d'études visant à en évaluer la toxicité chez l'animal, afin d'appuyer la réalisation consécutive d'évaluations cliniques. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les réglementations fédérales, y compris les BPL. Dans le cadre du dossier d'IND, le promoteur doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, les éventuelles données cliniques ou publications disponibles et une proposition de protocole clinique. Le dossier d'IND vise à obtenir de la part de la FDA l'autorisation d'administrer un médicament expérimental chez des êtres humains. La soumission d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. L'IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sauf si la FDA fait état de préoccupations ou de questions concernant les essais cliniques proposés et suspend l'évaluation clinique de l'IND au cours de cette période de 30 jours. Dans ce cas, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tout problème en suspens avant que les essais cliniques ne débutent. La FDA peut également imposer la suspension de l'évaluation clinique d'un produit candidat à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débiter les essais cliniques, ni que, une fois ceux-ci débutés, il ne surviendra pas de problèmes pouvant entraîner l'arrêt provisoire ou définitif des essais.

9.2.2 Essais cliniques chez l'Homme

La phase de développement clinique implique l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés (généralement des médecins qui ne sont ni employés par le promoteur de l'essai ni sous son contrôle), conformément aux BPC, lesquelles exigent notamment l'obtention auprès de tous les patients de recherche d'un consentement éclairé pour leur participation à un essai clinique. Les essais cliniques sont menés selon les termes de protocoles qui établissent en détail, entre autres choses, les objectifs de l'essai clinique, les procédures d'administration, les critères de sélection et d'exclusion des patients, et les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité des patients et évaluer l'efficacité du produit. Chaque protocole, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, doit être soumis à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. En outre, chaque étude clinique doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*), au sein ou au service de chaque établissement dans lequel l'essai clinique sera mené. L'IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux études cliniques et s'applique par exemple à déterminer si les risques pour les personnes participant aux études cliniques sont limités au minimum

et sont raisonnables au regard des bénéfices attendus. L'IRB est également chargé d'approuver le formulaire de consentement éclairé, qui doit impérativement être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal, et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA, y compris les agents biologiques, ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publics dans le cadre de cet enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

Les études cliniques sont généralement menées en trois phases consécutives, pouvant se chevaucher, connues sous le nom d'études cliniques de phase 1, de phase 2 et de phase 3. Les essais cliniques de phase 1 portent généralement sur un petit nombre de volontaires sains qui sont d'abord exposés à une dose unique, puis à des doses multiples du produit candidat. Ces études cliniques ont pour principal objectif d'évaluer le métabolisme, l'action pharmacologique, la tolérance des effets indésirables et la sécurité d'emploi du produit candidat et, dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité. Les essais cliniques de phase 2 consistent habituellement à mener des études chez les patients atteints de la maladie afin de déterminer la dose nécessaire pour obtenir les bénéfices souhaités. Dans le même temps, des données de sécurité et des informations supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du produit sont recueillies, en parallèle de l'identification des effets indésirables éventuels et des risques en termes de sécurité, ainsi que de l'évaluation préliminaire de l'efficacité. Les études cliniques de phase 3 portent généralement sur des nombres importants de patients, dans de multiples centres, dans de multiples pays (le nombre pouvant aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), et sont conçues pour fournir les données nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport bénéfices/risques global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit. Dans les essais cliniques de phase 3, le produit peut être comparé à un placebo ou à d'autres traitements (comparateurs actifs). La durée du traitement est souvent prolongée en vue d'imiter l'utilisation réelle d'un produit dans le cadre de sa commercialisation. En règle générale, deux études cliniques de phase 3 adéquates et correctement contrôlées sont requises par la FDA pour la validation d'une BLA.

Des études post-autorisation de mise sur le marché (AMM), parfois appelées études cliniques de phase 4, peuvent être réalisées après l'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais sont utilisés pour recueillir des données supplémentaires concernant l'expérience du traitement chez les patients dans le cadre de l'indication thérapeutique prévue. Dans certains cas, la FDA peut poser comme condition pour la validation de la BLA l'engagement du promoteur à mener des essais cliniques supplémentaires afin de compléter l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du produit biologique après la validation de la BLA.

Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests chez les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase 1, de phase 2 et de phase 3 peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les patients de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux ou de l'environnement concurrentiel. En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires chez l'animal et doivent également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des BPFa (ou

cGMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

9.2.3 Autorisation de mise sur le marché

Une fois les études terminées, les données des essais sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques sont ensuite soumis à la FDA dans le cadre d'une BLA, accompagnés de l'étiquetage proposé pour le produit et des informations concernant le processus et les unités de fabrication qui seront utilisés pour garantir la qualité du produit, des résultats des tests analytiques sur la chimie du produit candidat, et d'autres informations pertinentes. La BLA est une demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques. La demande doit mentionner les résultats négatifs ou ambigus des études précliniques et essais cliniques, aussi bien que les résultats positifs. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont l'entreprise est le promoteur et visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un produit, ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux États-Unis.

En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA, *Prescription Drug User Fee Act*), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. La loi PDUFA impose également une taxe annuelle pour les médicaments approuvés. Des exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas, notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise.

Une fois l'enregistrement de la BLA accepté, c'est-à-dire, le cas échéant, soixante jours après la soumission de la BLA, la FDA se fixe pour objectif d'examiner les BLA dans un délai de dix mois après la date d'enregistrement en cas d'examen standard ou dans un délai de six mois en cas d'examen prioritaire, c'est-à-dire si la demande porte sur un produit destiné au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et si le produit, dans le cas où il serait autorisé, est susceptible d'apporter une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité. Le processus d'examen est souvent prolongé de façon significative en raison des demandes d'informations supplémentaires ou de clarification de la part de la FDA. Si le BLA n'est pas accepté pour enregistrement, le promoteur doit soumettre à nouveau son BLA et recommencer le processus d'examen par la FDA, y compris l'examen initial de soixante jours afin de déterminer si la demande est suffisamment complète pour permettre un examen approfondi.

La FDA examine la BLA afin de déterminer, entre autres choses, si le produit candidat proposé est sûr et efficace dans le cadre de l'utilisation prévue et s'il est fabriqué conformément aux BPFa (ou cGMP) de façon à en garantir et à en préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance. Lorsque le produit candidat est un nouveau médicament ou un médicament posant des problèmes complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut adresser les demandes à un comité consultatif (habituellement un panel de cliniciens et autres experts) afin qu'il les examine, les évalue et émette une recommandation quant à savoir si la demande doit être approuvée ou non et sous quelles conditions. Les recommandations des comités consultatifs n'ont pas de caractère contraignant pour la FDA, mais la FDA les prend en compte avec attention au moment de prendre ses décisions. La FDA souhaitera probablement ré-analyser les données des essais cliniques, ce qui peut donner lieu à de longues discussions entre la FDA et la Société au cours du processus d'examen. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure lourde, qui prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

Avant d'approuver une BLA, la FDA réalisera une inspection pré-autorisation des unités de fabrication du nouveau produit afin de déterminer si elles sont conformes aux BPFa (ou cGMP). La FDA n'autorisera pas le produit tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont bien conformes aux exigences des BPFa (ou cGMP) et permettent de garantir une production cohérente du produit selon les spécifications requises. En outre, avant d'approuver une BLA, la FDA peut également effectuer un audit des données issues des essais cliniques afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences des BPC (ou GCP). Une fois que la FDA a évalué

la demande, le processus de fabrication et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, *Complete Response Letter*). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande, en l'état, n'a pas reçu d'autorisation. La lettre de réponse complète décrit habituellement toutes les lacunes spécifiques identifiées par la FDA dans la BLA. Cette lettre peut solliciter des données cliniques supplémentaires ou un ou plusieurs essai(s) clinique(s) pivot(s) de phase 3 supplémentaire(s), ou d'autres demandes lourdes et chronophages en lien avec les essais cliniques, les études précliniques ou la fabrication. Lorsqu'il reçoit une lettre de réponse complète, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la BLA, en apportant des réponses concernant toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la BLA ne satisfait pas les critères requis pour une autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux États-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, l'autorisation peut être significativement limitée en étant restreinte à certaines populations spécifiques ou à certains niveaux de sévérité des allergies, et les dosages ou les indications peuvent également faire l'objet d'autres restrictions, ce qui pourrait amoindrir la valeur commerciale du produit. Par ailleurs, la FDA peut exiger que des contre-indications, des avertissements ou des précautions spécifiques soient mentionnés dans l'étiquetage du produit ou poser des conditions pour la validation de la BLA telles que l'application d'autres modifications dans l'étiquetage proposé, le développement de contrôles et de spécifications adéquats ou l'engagement à conduire des évaluations ou des essais cliniques post-autorisation et un suivi visant à surveiller les effets des produits approuvés. Par exemple, la FDA peut demander des évaluations de phase 4 prenant la forme d'essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit et peut exiger des programmes de tests et de suivi pour surveiller la sécurité d'emploi de produits approuvés qui ont été commercialisés. La FDA peut également poser d'autres conditions pour les autorisations, notamment exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), afin de garantir l'utilisation sûre du produit. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur à l'origine de la BLA doit soumettre une proposition de REMS. La FDA ne validera pas la demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, *New Drug Application*) en l'absence d'une REMS approuvée, si celle-ci a été demandée. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à garantir une utilisation sûre du produit, tels que des méthodes de restriction de la distribution, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Toutes ces restrictions appliquées à l'autorisation ou à la commercialisation du produit peuvent limiter la promotion commerciale, la distribution, la prescription ou la délivrance des produits. L'autorisation d'un produit peut être retirée pour cause de non-respect des normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initial.

Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA dispose d'un programme accéléré appelé « *Fast Track* », qui est prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments et produits biologiques remplissant certains critères. Plus précisément, de nouveaux médicaments et produits biologiques sont susceptibles de bénéficier d'une procédure *Fast Track* s'ils sont destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et se montrent capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits vis-à-vis de cette affection. La procédure *Fast Track* s'applique conjointement au produit et à l'indication spécifique pour laquelle il est étudié. Le promoteur d'un nouveau médicament ou produit biologique peut demander à la FDA d'appliquer une procédure *Fast Track* au médicament ou produit biologique au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit remplit les conditions pour une procédure *Fast Track* dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Unique en son genre, la procédure *Fast Track* permet à la FDA d'envisager l'examen successif, par roulement, des sections de la demande d'AMM avant soumission de la demande complète, si le promoteur fournit un calendrier de soumission des sections de la demande, si la FDA accepte de valider les sections de la demande et juge le calendrier acceptable, et si le promoteur s'acquitte de toute taxe d'utilisation due lors de la soumission de la première section de la demande.

Dès l'IND obtenue, la Société engagera des discussions avec la FDA au sujet de l'éligibilité du *glenzocimab* au statut « *Fast Track* » dans l'indication du traitement d'urgence des AVC ischémiques en ajout de la thrombolyse et sur la base des résultats non cliniques et des résultats de l'étude ACTIMIS. Si l'éligibilité est confirmée, la

Société prévoit de déposer le dossier de demande d'obtention de ce statut dès l'obtention du rapport de l'étude ACTIMIS.

Tout produit pour lequel une demande d'AMM est soumise à la FDA, y compris dans le cadre d'une procédure *Fast Track*, peut être éligible à d'autres types de programmes de la FDA visant à accélérer le développement et l'examen, tels que l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée. Tout produit est éligible à l'examen prioritaire, ou peut bénéficier d'un examen dans un délai de six mois après la date d'acceptation de l'enregistrement d'une BLA complète, s'il est susceptible d'apporter une amélioration significative au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie par comparaison avec les produits déjà commercialisés. La FDA tentera d'affecter des ressources supplémentaires à l'évaluation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament ou produit biologique bénéficiant d'un examen prioritaire en vue de faciliter cet examen. En outre, un produit peut être éligible à une autorisation accélérée. Les médicaments ou produits biologiques dont la sécurité d'emploi et l'efficacité sont étudiées dans le cadre du traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital et qui apportent des bénéfices thérapeutiques significatifs par rapport aux traitements existants peuvent bénéficier d'une autorisation accélérée, ce qui signifie qu'ils peuvent être autorisés sur la base d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés établissant que le produit exerce un effet sur un critère d'évaluation substitutif raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique, ou sur la base d'un effet sur un critère d'évaluation clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible. La FDA peut exiger, comme condition de l'autorisation, que le promoteur d'un médicament ou d'un produit biologique bénéficiant d'une autorisation accélérée réalise des essais cliniques adéquats et correctement contrôlés après la commercialisation. Si la FDA conclut qu'un médicament dont l'efficacité a été démontrée peut être utilisé en toute sécurité uniquement si sa distribution ou son utilisation font l'objet de certaines restrictions, elle exigera l'application après la commercialisation du produit de toute restriction de ce type qu'elle jugera nécessaire pour garantir une utilisation sûre du médicament, par exemple :

- la restriction de la distribution à certains établissements ou médecins disposant d'une formation ou d'une expérience spécifique ; ou
- une distribution soumise à condition de la réalisation de procédures médicales spécifiquement désignées.

Les restrictions imposées seront proportionnées aux problèmes de sécurité spécifiques posés par le produit. Par ailleurs, la FDA pose actuellement comme condition à l'autorisation accélérée la validation préalable des supports promotionnels, ce qui peut avoir un impact négatif sur les délais de lancement commercial du produit. La procédure *Fast Track*, l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée ne changent rien au niveau des exigences requises pour l'autorisation mais peuvent accélérer le processus de développement ou d'autorisation.

Statut du traitement novateur

La loi FDCA a été amendée par la loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA (FDASIA, *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*), exigeant de la FDA qu'elle accélère le développement et l'examen des traitements novateurs. Un produit peut recevoir le statut de traitement novateur s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou engageant le pronostic vital et si les résultats cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration importante par rapport aux traitements existants au niveau d'un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs. Le promoteur peut demander qu'un produit candidat reçoive le statut de traitement novateur au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit candidat remplit les conditions pour recevoir ce statut dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Si le statut est accordé, la FDA doit faire le nécessaire pour accélérer le développement et l'examen de la demande d'AMM du produit, notamment en organisant des réunions avec le promoteur tout au long du développement du produit, en communiquant au promoteur en temps voulu les conseils nécessaires pour s'assurer que le programme de développement visant à réunir les données précliniques et cliniques sera aussi efficient que possible, en faisant appel à des cadres supérieurs et des professionnels expérimentés dans le cadre d'un examen interdisciplinaire, en désignant un chef de projet interdisciplinaire à la tête de l'équipe d'examen de la FDA qui facilitera l'examen efficace du programme de développement et assumera le rôle d'agent de liaison scientifique entre l'équipe d'examen et le promoteur, et en prenant des mesures pour s'assurer que la conception des essais cliniques sera aussi efficiente que possible.

Etudes pédiatriques

Selon les termes de la loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie (PREA, *Pediatric Research Equity Act*), chaque BLA ou complément de BLA doit comprendre des données d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit dans les indications revendiquées chez toutes les sous-populations pédiatriques pertinentes et des données

justifiant la posologie et l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique au sein de laquelle le produit est sûr et efficace. La loi FDASIA exige de tout promoteur prévoyant de soumettre une demande d'AMM pour un médicament ou un produit biologique comportant un nouveau composant actif, une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle posologie ou une nouvelle voie d'administration, qu'il soumette un plan d'étude pédiatrique (PSP, *Pediatric Study Plan*) initial dans un délai de soixante jours après la réunion de fin de phase 2 ou comme convenu entre le promoteur et la FDA. Le PSP initial doit comprendre une description de l'étude ou des études pédiatriques que le promoteur prévoit de réaliser, y compris les objectifs et la conception des études, les groupes d'âge étudiés, les critères d'évaluation pertinents et l'approche statistique, ou les motifs justifiant de ne pas inclure ces informations détaillées, et toute demande éventuelle de différer les évaluations pédiatriques ou d'obtenir une dérogation partielle ou totale à l'obligation de soumettre les données des études pédiatriques, en joignant les informations pertinentes à l'appui du dossier. La FDA et le promoteur doivent parvenir à un accord concernant le PSP. Le promoteur peut soumettre des amendements à apporter au PSP initial validé à tout moment si des modifications du plan d'étude pédiatrique doivent être envisagées d'après les données recueillies dans le cadre des études non cliniques, des essais cliniques de phase précoce ou d'autres programmes de développement clinique. La FDA peut, de sa propre initiative ou sur sollicitation du demandeur, différer l'obligation de soumettre les données ou accorder une dérogation partielle ou totale.

9.2.4 Commercialisation et exigences réglementaires post-autorisation

Après l'autorisation d'un nouveau produit, le fabricant et le produit autorisé continuent d'être soumis aux réglementations de la FDA, notamment et entre autres choses, les activités de suivi et de tenue des dossiers, la notification aux autorités réglementaires compétentes des événements indésirables liés au produit, la communication aux autorités réglementaires des informations actualisées de sécurité et d'efficacité, les obligations en matière d'échantillonnage et de distribution du produit, et le respect des obligations liées à la promotion et la publicité, qui comprennent, entre autres choses, les règles normalisées de publicité directe au consommateur, les restrictions de la promotion des produits dans le cadre d'utilisations ou chez des populations de patients non prévues dans l'étiquetage du produit tel qu'approuvé (« utilisation hors-AMM »), les limites imposées aux activités scientifiques et éducatives parrainées par l'industrie, et les obligations liées aux activités de promotion sur Internet. Bien que les médecins soient légalement autorisés à prescrire des médicaments et produits biologiques dans le cadre d'une utilisation hors-AMM, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ni faire la promotion de ce type d'utilisation hors-AMM. Les modifications ou améliorations apportées au produit ou à son étiquetage ou les changements de site de fabrication sont souvent soumis à l'approbation de la FDA et d'autres organismes réglementaires, cette approbation pouvant être obtenue ou non, ou pouvant donner lieu à un processus d'examen fastidieux. Les supports promotionnels des médicaments sur ordonnance doivent être soumis à la FDA conjointement avec leur première utilisation. Toute distribution de médicaments sur ordonnance et d'échantillons pharmaceutiques doit se conformer à la loi américaine sur la commercialisation des médicaments sur ordonnance (PDMA, *Prescription Drug Marketing Act*), partie intégrante de la loi FDCA.

Aux États-Unis, une fois un produit autorisé, sa fabrication est soumise à l'application totale et continue des réglementations de la FDA. Les réglementations de la FDA exigent que les produits soient fabriqués dans des unités spécifiques approuvées et en conformité avec les BPFa (ou cGMP). De plus, les composants d'un produit combiné conservent leur statut réglementaire de produit biologique ou de dispositif par exemple, et la Société pourrait de ce fait être soumise à des obligations supplémentaires liées à la réglementation sur le système de gestion de la qualité (QSR, *Quality System Regulation*) applicable aux dispositifs médicaux, par exemple des obligations de contrôles de la conception, de contrôles des achats, et de mesures correctives et préventives. Acticor Biotech délègue, et prévoit de continuer à déléguer à des tierces parties la production de ses produits en quantités cliniquement et commercialement requises conformément aux BPFa (ou cGMP). Les réglementations BPFa (ou cGMP) exigent, entre autres choses, un contrôle qualité et une assurance qualité, ainsi que la tenue des dossiers et documents correspondants, et prévoient l'obligation de mener des investigations et d'apporter des mesures correctives en cas de non-respect des BPFa (ou cGMP). Les fabricants et autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de produits autorisés sont tenus de faire enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et de certaines agences étatiques, et peuvent faire l'objet d'inspections régulières, sans préavis, de la part de la FDA et de certaines agences étatiques, visant à contrôler le respect des BPFa (ou cGMP) et autres législations. Par conséquent, les fabricants doivent continuer d'investir du temps, de l'argent et de l'énergie dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de rester en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Ces réglementations imposent également certaines obligations d'organisation, de procédures et de documentation en lien avec les activités de fabrication et d'assurance qualité. Les titulaires de BLA recourant à des fabricants, des laboratoires ou des unités de conditionnement sous contrat sont responsables du choix et du contrôle d'entreprises qualifiées et, dans certains cas, de fournisseurs qualifiés pour l'approvisionnement de ces entreprises. Ces entreprises et, le cas

échéant, leurs fournisseurs peuvent faire l'objet d'inspections de la FDA à tout moment, et toute violation qui viendrait à être découverte, y compris le non-respect des BPFa (ou cGMP), pourrait donner lieu à des mesures coercitives entraînant l'interruption des activités opérationnelles de ces établissements ou l'impossibilité de distribuer les produits dont ils assurent la fabrication, le traitement ou l'évaluation. La découverte de problèmes liés à un produit après son autorisation peut aboutir à ce que des restrictions soient imposées au produit, au fabricant ou au titulaire de la BLA approuvée, notamment et entre autres choses, le rappel du produit ou son retrait du marché.

La FDA peut également demander des évaluations post-AMM, parfois appelées évaluations de phase 4, REMS et des mesures de pharmacovigilance afin de surveiller les effets d'un produit autorisé ou poser des conditions à l'autorisation pouvant restreindre la distribution ou l'utilisation du produit. La découverte de problèmes jusque-là inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences en vigueur de la FDA peuvent avoir des conséquences délétères, notamment une mauvaise publicité, des mesures coercitives des autorités judiciaires ou administratives, des lettres d'avertissement de la part de la FDA, l'obligation de corriger la publicité ou la communication auprès des médecins, et des sanctions civiles ou pénales, entre autres choses. Les données de sécurité ou d'efficacité nouvellement découvertes ou apparues peuvent nécessiter de modifier l'étiquetage approuvé d'un produit, notamment en y ajoutant de nouvelles mises en garde et contre-indications, et peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'autres mesures de gestion des risques. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant de nouvelles législations, peuvent voir le jour et la politique de la FDA peut évoluer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'autorisation réglementaire des produits en cours de développement.

9.3 Union-Européenne

9.3.1 Développement préclinique

Les études précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), de l'activité et du comportement du candidat médicament in vitro et chez l'animal (in vivo) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'Homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL »). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

Les contraintes réglementaires visant spécifiquement le développement de certains produits (comme les produits biologiques à base d'anticorps monoclonaux) se renforcent depuis plusieurs années ; en particulier, l'EMA a publié une ligne directrice sur « le développement, la production, la caractérisation et les spécifications d'anticorps monoclonaux et de produits connexes » entrée en vigueur le 1er septembre 2016 et remplaçant ses précédentes lignes directrices en la matière.

9.3.2 Essais cliniques chez l'Homme

Essais cliniques dans l'Union Européenne

Les essais cliniques sont traditionnellement conduits en trois phases – parfois en quatre phases (Phase 1, 2, 3 et IV) – généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes combinaisons thérapeutiques. Chaque phase doit atteindre des objectifs et remplir certaines conditions avant le démarrage d'une nouvelle phase :

- **Phase 1** : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme.
- **Phase 2** : le produit est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.
- **Phase 3** : les essais sont menés chez un grand nombre de patients porteurs d'une maladie ciblée pour comparer le traitement à l'étude au traitement de référence afin de produire des données démontrant son efficacité relative et sa tolérance.
- **Phase 4** : des essais (parfois nommés essais de Phase 4) peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme

régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase 4 en tant que condition d'approbation.

Au niveau de l'Union européenne, la directive européenne n° 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments (« **Directive Essais Cliniques** ») a pour vocation d'harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'Union européenne. Toutefois, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de la Directive Essais Cliniques, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Dans ce contexte, un nouveau Règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (« **Règlement Essais Cliniques** ») a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Le Règlement Essais Cliniques vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Le Règlement Essais Cliniques (qui abrogera la Directive Essais Cliniques) ne devrait devenir applicable qu'en début d'année 2022, soit dans un délai de six mois à compter de la publication d'un avis de la Commission européenne sur le portail et la base de données de l'Union européenne.). Jusqu'à cette date, la Directive Essais Cliniques demeure applicable et les demandes d'autorisations d'essais cliniques déposées avant cette date continueront à relever de la Directive jusqu'à trois ans à compter de l'entrée en application du Règlement; en outre, les dispositions transitoires du Règlement Essais Cliniques donnent aux promoteurs la possibilité de choisir, pour les demandes d'autorisation déposées pendant l'année suivant l'entrée en application du Règlement, entre l'application des exigences de la Directive et celles du Règlement. Dans ce cas, l'essai clinique continuera à relever de la Directive jusqu'à quarante-deux mois après la publication de l'avis précité de la Commission européenne.

Sous le régime actuel, tout essai clinique doit être approuvé par deux organismes distincts, à savoir les autorités nationales compétentes (en France, il s'agit de l'ANSM) et au moins un comité d'éthique (en France, des comités de protection des personnes) après évaluation d'un document de synthèse regroupant des informations sur l'évaluation du médicament, la qualité du produit d'investigation et d'autres données prévues par les textes réglementaires, dans chacun des pays européens dans lesquels l'essai sera mené. Tous les effets indésirables graves inattendus suspectés (*SUSAR*, pour *suspected unexpected serious adverse reactions*), dus au médicament expérimental et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarés aux autorités nationales compétentes et au moins un comité d'éthique de l'État membre dans lequel ils se sont produits.

En conséquence de l'épidémie de Covid-19, les autorités réglementaires de différents pays (dont l'ANSM en France) ont publié des recommandations générales et mis en place des mesures transitoires lors de la première vague de l'épidémie visant à garantir la continuité du développement des médicaments tout en assurant la sécurité des participants aux essais cliniques. Les mesures transitoires sont susceptibles d'être réactivées selon l'évolution sanitaire et les besoins identifiés pour les différents lieux de recherches.

Essais cliniques en France

En France, la Directive Essais Cliniques a été transposée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales, réglementation ensuite modifiée par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « Loi Jardé ») puis par une ordonnance du 16 juin 2016 qui vise essentiellement à (i) adapter les dispositions relatives aux recherches sur le médicament au nouveau Règlement Essais Cliniques, (ii) améliorer la coordination de l'intervention des Comités de protection des personnes (« **CPP** ») chargés d'examiner les protocoles de recherche et (iii) mettre en cohérence les dispositions relatives à la protection des données avec les dernières évolutions législatives.

L'ANSM a mis en place, à partir du 15 octobre 2018, un dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (« *Fast Track* ») qui réduit les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques de médicaments (pour les promoteurs qui répondent aux critères d'éligibilité). Les médicaments de thérapie innovante (« **MTI** ») sont éligibles au dispositif accéléré depuis le 18 février 2019. La *Fast Track 1* (Accès à l'innovation) prévoit un délai d'instruction de maximum 40 jours pour les essais de nouveaux médicaments de design simple ou complexe et de 110 jours pour les MTI. La *Fast Track 2* (Soutien au développement) prévoit un délai d'instruction de maximum 25 jours pour les essais de médicaments connus et de 60 jours pour les MTI. La Société n'a pas candidaté à ce statut pour le développement du *glenzocimab* dans l'AVC ischémique. Cependant, dans le cadre de l'étude GARDEN dans l'indication Covid-19, la Société a bénéficié d'une évaluation accélérée de son dossier de demande d'essai clinique.

La décision du 24 novembre 2006 du directeur de l'ANSM fixe les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain prévues à l'article L.1121-3 du Code de la santé publique. L'objectif des bonnes pratiques cliniques (« **BPC** ») est notamment de garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais.

En outre, a été mise en place une coordination des recherches en lien avec la prise en charge de l'infection au Covid-19 et de ses complications permettant de prioriser les études à fort potentiel afin de les accélérer. Le conseil scientifique de « **REACTing** » (consortium multidisciplinaire dans le domaine des maladies infectieuses émergentes) définit des critères de priorisation évolutifs et le Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la Covid-19 (« **CAPNET** ») attribue un label de « priorité nationale de recherche » à un nombre limité d'études sur la base de ces recommandations. Le *glenzocimab* ne bénéficie pas de ce label.

Protection des données à caractère personnel des patients

En outre, le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (« **RGPD** »), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données à caractère personnel. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la modification de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (la « **Loi Informatique et Libertés** ») (par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance de réécriture n°2018-1125 du 12 décembre 2018).

En France, conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« **CNIL** »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui va(vont) être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

Le Département Qualité de la Société s'assure de sa conformité à la réglementation applicable à la protection des données à caractère personnel, et notamment du RGPD. La Société a également mandaté un *Data Protection Officer* externe, lequel assure les missions d'information, de veille réglementaire et de documentation pour l'Union Européenne. En particulier, pour les données liées au personnel, la Société s'assure que seules les informations personnelles pertinentes sont collectées et stockées en son sein. Des mesures appropriées sont déployées pour garantir la protection de tout type de données personnelles. Par ailleurs, pour les données liées aux essais cliniques, toutes les études cliniques réalisées par la Société en tant que promoteur sont menées conformément aux bonnes pratiques cliniques et au RGPD. Lors de chaque nouvel essai clinique, une analyse des risques liés aux flux de données est entreprise sous la forme d'un *Data Privacy Impact Assessment* ainsi que par la réalisation d'un registre des données utilisées et de leur finalité d'exploitation.

La Société travaille également avec des organismes de recherche sous contrat pour la conduite d'essais cliniques. Dans ce cas, les responsabilités sont définies dans un accord écrit. Les contrats signés contiennent des paragraphes RGPD, revus par le *Data Protection Officer* de la Société, permettant de s'aligner sur les attentes en terme de gestion des données traitées. Les prestataires cliniques font également l'objet d'audits indépendants durant lesquels sont contrôlés les aspects sécurités informatiques, formation et conformité au règlement RGPD.

Concernant les transferts de données à caractère personnel entre l'Union Européenne et les Etats-Unis, la Cour de justice de l'Union européenne a (i) invalidé le bouclier de protection des données dit *Privacy Shield*, mais (ii) a considéré comme valides les clauses contractuelles types de la Commission européenne (telles que prévues par la décision 2010/87/UE de la Commission du 5 février 2010, modifiée en 2016) dans l'arrêt « Schrems II » du 16 juillet 2020 (CJUE, 16 Juillet 2020, C-311/18). A ce jour, la Société n'opère pas de transfert de données de l'Union Européenne vers les Etats-Unis. Quand les Etats-Unis intégreront l'étude ACTISAVE, le process décrit ci-dessus sera mis en place ainsi qu'une analyse des flux de données, des clauses contractuelles types (susmentionnées) et des mesures de sécurité supplémentaires permettant d'assurer le transfert sécurisé des données.

9.3.3 Autorisation de mise sur le marché

La procédure d'AMM

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (« **AMM** ») délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales. L'EMA ou l'autorité compétente de l'État membre de l'Espace Economique Européen (« **EEE** ») doit, avant d'accorder une AMM, faire une évaluation du rapport bénéfice/risque du produit à partir de critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

- **La procédure centralisée** : L'AMM européenne est délivrée au niveau central par la Commission Européenne selon la procédure centralisée, sur avis du Comité des Médicaments à Usage Humain (« **CHMP** ») de l'EMA, et elle est valide dans l'ensemble de l'EEE. Le CHMP 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 États membres et avec de nombreux experts. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, tels que les médicaments issus des biotechnologies (comme le candidat médicament de la Société), les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète, des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée dans l'EEE ou pour les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou qui sont dans l'intérêt de la santé publique dans l'Union Européenne.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle** : La procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire lorsque la mise sur le marché d'un médicament a déjà été autorisée dans un État membre de l'EEE, dit l'État membre de référence (« **EMR** »). Cette AMM nationale devra être reconnue par les autres États membres.
- **La procédure décentralisée** : Lorsque le médicament n'a pas obtenu d'AMM nationale dans un État membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée. 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, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'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 ou le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c'est-à-dire l'EMR et les EMC).

Les procédures accélérées et l'accès précoce au marché

Certaines dérogations permettant une commercialisation plus rapide des médicaments existent parallèlement à la procédure usuelle décrite ci-dessus.

- **L'AMM conditionnelle** : Elle est valide pour une durée d'un an renouvelable au lieu de cinq ans pour l'AMM standard. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le rapport bénéfice/risque du médicament.
- **L'évaluation accélérée** : La procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ainsi qu'une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la Phase 2/3) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et dialogues tout au long du développement.
- **L'AMM pour circonstances exceptionnelles** : Une AMM peut être octroyée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à

un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique.

- **L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :** Il s'agit de la possibilité, pour un Etat Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose encore pas d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. En France, cette autorisation d'accès précoce peut être accordée par la Haute Autorité de Santé (HAS), parfois après avis de l'ANSM attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament, dont la décision vaudra à la fois octroi de l'accès précoce et de la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie. Ce régime dérogatoire évolue régulièrement. Le dispositif d'accès précoce à la dernière loi de financement de la sécurité sociale (loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021) a ainsi remplacé l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), depuis le 1^{er} juillet 2021.

Impact du Brexit et de la pandémie de Covid-19

L'EEE est actuellement composé des 27 États Membres de l'Union Européenne ainsi que la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein. Un accord de partenariat économique et commercial a été conclu entre l'Union européenne et le Royaume-Uni le 24 décembre 2020 et la législation pharmaceutique de l'Union Européenne n'est plus applicable au Royaume-Uni depuis le 1^{er} janvier 2021. L'accord susmentionné ne prévoit pas, à ce jour, de principe de reconnaissance mutuelle (i.e. l'AMM d'un médicament obtenue dans l'Union européenne n'est pas reconnue au Royaume-Uni, et vice-versa). L'accord contient en revanche des principes de facilitation et de coopération entre les parties (facilitation arrangements), dont une annexe dédiée aux produits médicaux (Annex TBT-2 on medicinal products). En parallèle, les autorités réglementaires (comme l'EMA à l'échelle de l'Union européenne ou l'ANSM en France) ont publié des recommandations destinées aux industriels susceptibles d'être affectés par le Brexit, dans l'attente d'éventuels accords techniques. De nombreux aspects liés au développement, la mise sur le marché et la commercialisation des médicaments (y compris la chaîne de fabrication et d'approvisionnement des médicaments) sont en effet impactés par le Brexit.

La Commission européenne a publié des recommandations ayant pour objet de donner des orientations aux demandeurs et titulaires d'AMM de médicaments à usage humain sur les attentes réglementaires ainsi que les adaptations possibles pendant la pandémie de Covid-19 en complément des adaptations déjà prévues au niveau européen et qui s'appliquent pour les procédures nationales. Ces recommandations concernent, notamment, l'autorisation de mise sur le marché, la fabrication et l'importation de produits finis et de substances actives, les variations de qualité et les activités de pharmacovigilance pendant la pandémie de Covid-19 (Notice to stakeholders, Questions And Answers On Regulatory Expectations For Medicinal Products For Human Use During The Covid-19 Pandemic, Revision 3 – 1 July 2020).

Les indications orphelines

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins. Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Pour être qualifiée de rare ou orpheline au sein de l'Union européenne, une maladie doit toucher moins de 1 personne sur 2 000. Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite orpheline). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourrait ne pas être couvert par les ventes attendues sur ce marché. En Europe, une législation a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n°141/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une maladie dite orpheline dans l'Union européenne, ou alors qu'il est destiné au traitement d'une maladie invalidante ou grave et chronique pour laquelle il n'existe pas encore de traitement ou de traitement satisfaisant, et qu'en l'absence de mesures d'incitations, les frais engendrés par le développement ne pourraient être couverts par les bénéfices liés à la commercialisation.

Etudes pédiatriques

Les demandes d'AMM pour de nouveaux médicaments doivent inclure des résultats cliniques dans les populations pédiatriques, tel que validés par le *Pediatric Committee* de l'EMA dans un plan d'investigation pédiatrique, sauf si le

médicament est exempté en raison d'un report ou d'une dérogation réglementaire. L'AVC ischémique ne fait pas partie des pathologies identifiées dans la liste des dérogations établie par l'EMA, le *glenzocimab* étant dès lors soumis au développement d'un plan d'investigation pédiatrique. Il est à noter que la pathologie chez l'enfant est très hétérogène et relève de causes multiples sans rapport avec l'adulte. La Société envisage de déposer une demande de report auprès du *Pediatric Committee* pour débiter les études cliniques pédiatriques post-AMM, afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque chez l'adulte en premier lieu. Une consultation réglementaire sera prévue en 2022.

9.3.4 Commercialisation et exigences réglementaires post-autorisation

Pharmacovigilance

Les autorités réglementaires requièrent un suivi par le titulaire d'AMM après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés (pharmacovigilance). Le titulaire d'AMM doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance et désigner comme responsable de la surveillance de ce système une personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*). Ses principales obligations consistent notamment à signaler rapidement tout soupçon d'effets indésirables graves et à soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (les « **PSURs** »).

En France, l'ANSM a mis en place une nouvelle application nationale de pharmacovigilance opérationnelle depuis le 6 avril 2021. Elle vient remplacer la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui existait jusqu'alors pour s'aligner, notamment, avec les évolutions et obligations de la réglementation européenne. En outre, dans le cadre de sa mission de surveillance des effets indésirables liés aux médicaments, l'ANSM a mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée dans le contexte particulier de pandémie Covid-19.

Réglementation de la publicité

La publicité pour les médicaments est soumise à un cadre réglementaire strict dans l'Union européenne. Seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments qui ont obtenu une AMM ou autorisation d'importation dans le territoire concerné et la publicité doit être conforme au récapitulatif autorisé des caractéristiques du médicament (toute promotion de caractéristiques non autorisées est interdite). La publicité de médicaments délivrés sur prescription médicale qui s'adresse directement au consommateur est interdite dans l'Union européenne. Bien que les principes généraux en matière de publicité et de promotion des médicaments soient établis par les directives de l'Union européenne, les détails sont régis par la réglementation de chaque État membre et peuvent différer d'un pays à l'autre (en France, par exemple, la publicité tant à destination des professionnels de santé que du public fait l'objet d'un contrôle a priori et nécessite l'octroi d'un visa de la part de l'ANSM).

En outre, la réglementation relative à la vente en ligne de médicaments a fait l'objet d'évolutions récentes. En particulier, à la suite des arrêts de la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE 1er octobre 2020, A. c/ Daniel B. e. a, aff. C-649/18) et du Conseil d'Etat français (CE, 17 mars 2021, n°440208) rendus respectivement fin 2020 et début 2021, l'interdiction d'avoir recours au référencement payant sur des moteurs de recherche en matière de vente en ligne de médicaments non soumis à prescription obligatoire a été supprimée de la réglementation française. Une telle interdiction a été en effet jugée contraire au droit européen sauf à ce qu'une juridiction nationale juge qu'une telle restriction soit apte et proportionnée à la réalisation d'un objectif de protection de la santé publique.

Régulation des relations avec les professionnels de santé

Au sein de l'Union européenne, il existe des procédures nationales de lutte contre la corruption et des règles spécifiques en matière déontologique.

En particulier, en France, les dispositifs dits « transparence » et « anti-cadeaux » (résultant de plusieurs réformes ayant substantiellement modifié les dispositions du Code de la santé publique concernées, dont l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 récemment complétée par le décret n° 2020-730 du 15 juin 2020 et deux arrêtés du 7 août 2020 concernant le dispositif « anti-cadeaux ») encadrent l'octroi et la publicité d'avantages octroyés par des entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire dont les médicaments à une série de bénéficiaires, dont les professionnels de santé.

Couverture, tarification et remboursement des médicaments

Dans l'Union européenne, les systèmes de tarification et de remboursement varient d'un pays à l'autre. Certains pays prévoient que les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'après qu'un prix de remboursement ait été convenu. Certains pays peuvent exiger la réalisation d'études supplémentaires comparant le rapport coût/efficacité d'un candidat médicament aux thérapies qui existent actuellement ou pour l'évaluation des technologies médicales, afin d'obtenir l'approbation du remboursement ou de la tarification.

Par exemple, l'Union européenne offre à ses États membres la possibilité de restreindre la gamme des médicaments pour lesquels leur système national d'assurance maladie prévoit un remboursement et de contrôler le prix des médicaments à usage humain. Les États membres de l'Union européenne peuvent donner leur accord pour un prix déterminé d'un médicament ou adopter, à la place, un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. D'autres États membres autorisent les entreprises à fixer elles-mêmes le prix des médicaments, mais surveillent et contrôlent la quantité de prescriptions et donnent des instructions aux médecins pour limiter les prescriptions.

Récemment avant la pandémie de Covid-19, de nombreux pays de l'Union européenne avaient augmenté le montant des rabais appliqués sur les médicaments et ces efforts pourraient se poursuivre dans la mesure où les pays tentent de gérer leurs dépenses de santé, en particulier compte tenu des graves crises budgétaires et de la dette que connaissent de nombreux pays de l'Union européenne. La pression à la baisse sur les coûts des soins de santé en général, notamment celui des médicaments délivrés sur ordonnance, est devenue considérable. En conséquence, des barrières de plus en plus élevées sont érigées lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

L'évolution de la situation politique, économique et réglementaire peut compliquer davantage la négociation des prix. Cette négociation des prix peut se poursuivre après que le remboursement ait été obtenu. Les prix de référence utilisés par divers États membres de l'Union européenne et le commerce parallèle, c'est-à-dire l'arbitrage entre États membres pratiquant des prix bas et ceux pratiquant des prix élevés, peuvent davantage réduire les prix.

9.4 Règlementation en matière d'investissements étrangers en France

La réalisation de tout investissement :

- (i) par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) toute personne physique de nationalité française non domiciliée en France au sens de l'article 4B du Code Général des Impôts, (c) toute entité de droit étranger et (d) toute entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs entités mentionnées au (a) à (c),
- (ii) qui aurait pour conséquence, (a) d'acquérir le contrôle - au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce - d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française ou (c) pour les personnes physiques ne possédant pas la nationalité d'un Etat membre de l'Union européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu une convention d'assistance administrative avec la France et/ou non domiciliées dans l'un de ces Etats ou pour les personnes morales dont l'un au moins des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces mêmes Etats ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 25% de détention des droits de vote d'une société française, et
- (iii) dont les activités portent, même à titre occasionnel, sur la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la protection de la santé publique

est soumise à autorisation préalable du Ministre de l'Economie.

Dès lors, tous projets d'investissement au capital de la Société correspondant aux critères susvisés devront être autorisés par le Ministre de l'Economie préalablement à leur réalisation définitive, par saisine de l'investisseur concerné.

Si un investissement dans la Société nécessitant l'autorisation préalable du Ministre de l'Economie est réalisé sans que cette autorisation ait été accordée, le Ministre de l'Economie peut annuler l'opération ou ordonner (éventuellement sous astreinte) à l'investisseur concerné (i) de soumettre une demande d'autorisation, (ii) de faire rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et conditions à l'investisseur (notamment engagement de reporting régulier). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et notamment être sanctionné par l'exclusion de

tout marché public ou encore par une amende qui ne peut excéder le plus élevé des trois montants suivants : (i) deux fois le montant de l'investissement concerné, (ii) 10% du chiffre d'affaires annuel avant impôt de la Société et (iii) 5 millions d'euros (pour une société) ou 1 million d'euros (pour un particulier).

La société Mediolanum Farmaceutici S.p.A est, à la date du Document d'enregistrement, l'actionnaire le plus important de la Société, avec une participation de 24,01% sur une base non diluée et 21,95% sur une base diluée, étant précisé que Mediolanum Farmaceutici S.p.A s'est engagée à investir un montant de 2.500.000 euros supplémentaires conformément à ce qui est précisé en section 16.3 et en section 20.3.1. Mediolanum Farmaceutici S.p.A est donc le seul actionnaire de la Société susceptible à la date du Document d'enregistrement de franchir le seuil de 25% des droits de vote de la Société. Cependant, Mediolanum Farmaceutici S.p.A est une entité domiciliée dans un état membre de l'Union Européenne et n'est donc pas soumise à autorisation préalable au titre de la réglementation ci-dessus.

Compte tenu de la géographie du capital au jour du présent document, une telle notification ne semble pas donc requise à la date du Document d'enregistrement. Elle reste applicable en cas de dépassement du seuil de 25% des droits de vote de la Société par un investisseur extra-communautaire, postérieurement à l'opération.

10 TENDANCES

10.1 Principales tendances depuis le début de l'exercice en cours

Les tendances de marché depuis le début de l'exercice en cours sont décrites à la section 5 « Aperçu des activités » du Document d'enregistrement. La section 5.8.4 « L'environnement concurrentiel et les nouvelles modalités de prise en charge de l'AVC » présente notamment un aperçu des tendances qui affectent les marchés sur lesquels la Société est présente.

Une description détaillée des résultats de la Société pour l'exercice en cours figure à la section 7 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société » du Document d'enregistrement. Le lecteur est également invité à se reporter à la section 8.2 du Document d'Enregistrement pour une description des flux de trésorerie, des ressources financières et des passifs financiers de la Société.

10.2 Tendances, incertitude, contrainte, engagement ou évènement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

10.2.1 Changement significatif de la structure financière de la Société depuis la clôture de la période de six mois close le 30 juin 2021

La Société a procédé, le 16 septembre 2021, à l'émission d'obligations simples pour un montant de 5.940.000 euros, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale des associés de la Société en date du 10 septembre 2021. Il est précisé que les termes et conditions des obligations simples prévoient, en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, un cas de remboursement automatique des obligations simples par la Société, sans prime de remboursement, par compensation de créances avec les sommes à devoir par les titulaires au titre de leur engagement de souscription à l'augmentation de capital devant être réalisée dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse.

11 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévision ou d'estimation du bénéfice.

12 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

A la date du présent document d'enregistrement, la Société est constituée sous forme d'une société par actions simplifiée. Une assemblée générale des associés se réunira préalablement à l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme à Conseil d'Administration, avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers.

Un descriptif résumé des principales stipulations de ces statuts, relatives au Conseil d'Administration, en particulier à son mode de fonctionnement et ses pouvoirs, figure à la section 12.2 du présent document d'enregistrement. Un descriptif résumé des principales stipulations du règlement intérieur du Conseil d'Administration que la Société envisage de mettre en place figure à la section 14.3 du présent document d'enregistrement.

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 auquel elle entend se référer à l'issue de l'inscription de ses actions sur le marché Euronext Growth Paris, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext (<https://www.middlenext.com>).

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Direction générale

A la date du Document d'enregistrement, la Société est constituée sous forme d'une société par actions simplifiée. Une assemblée générale des associés se réunira préalablement à l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration, avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers.

Le tableau de la section 12.1.1.2 présente la composition de la Direction générale envisagée à l'issue de ladite assemblée générale des associés de la Société, ainsi que les principales fonctions et mandats du Directeur général et des directeurs généraux délégués en dehors de la Société.

12.1.1.1 Dispositions statutaires relatives à la Direction générale

La direction générale de la société est assumée, conformément à l'article L. 225-51-1 du Code de commerce, sous sa responsabilité, soit par le président du Conseil d'Administration, soit par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 80 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du Conseil d'Administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le Conseil d'Administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au premier alinéa du paragraphe

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du Conseil d'Administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à une décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président du Conseil d'Administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Sur la proposition du directeur général, le Conseil d'Administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le Conseil d'Administration fixe leur rémunération éventuelle.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à quatre (4).

Ils sont nommés pour une durée de trois (3) années.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 80 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'Administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

12.1.1.2 Composition de la Direction générale

La direction générale est assurée par Monsieur Gilles Avenard qui exerce ses fonctions de Directeur Général sans autre limitation de pouvoirs que celles prévues par les textes en vigueur, concernant les pouvoirs spécifiques du Conseil d'Administration ou de l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Directeur Général a la faculté de déléguer partiellement ses pouvoirs à un ou plusieurs mandataires.

La durée du mandat du Directeur Général sera de trois (3) ans.

Le Directeur Général est assisté de deux Directeurs Généraux Délégués, Madame Sophie Binay et Monsieur Yannick Pletan.

Nom	Mandat	Date de première nomination et de fin de mandat	Principales fonctions et mandats en dehors de la Société
Gilles Avenard	Directeur général	Première nomination : le 6 octobre 2021 ⁽¹⁾ Echéance du mandat :	Président de GABC SAS Administrateur de GOUR Medical SA

Nom	Mandat	Date de première nomination et de fin de mandat	Principales fonctions et mandats en dehors de la Société
		Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice 2023	Membre du Conseil de Surveillance de AXOLTIS SA Liquidateur de G1J-IdF SA Membre du Comité stratégique de H&B France SAS Membre du Comité stratégique de SeaBelife SAS
Sophie Binay ⁽²⁾	Directeur général délégué	Première nomination : le 6 octobre 2021 Echéance du mandat : Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice 2023	Néant
Yannick Pletan ⁽³⁾	Directeur général délégué	Première nomination : le 6 octobre 2021 Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice 2023	Ultrase Development Partner (Directeur Général) Deinove (membre du conseil d'administration) Theraguix (membre du conseil d'administration représentant associé de la société mère) Crossject (membre du conseil de surveillance)

⁽¹⁾ : Monsieur Gilles Avenard est Président de Acticor Biotech SAS. Il sera nommé Directeur Général de la société anonyme, à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé.

⁽²⁾ : Sophie Binay a été nommée Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 25 mars 2021. Sophie Binay sera nommée Directeur Général Délégué de la société anonyme, à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé.

⁽³⁾ : Yannick Pletan a été nommé Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 27 mai 2021. Yannick Pletan sera nommé Directeur Général Délégué de la société anonyme, à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé.

Le Directeur Général ainsi que les Directeurs Généraux Délégués ont pour adresse professionnelle Hôpital Cochin, Pépinière d'entreprise Paris Biotech Santé, 27 rue Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

Se référer à la section 12.2.1.5 pour consulter la biographie de Monsieur Gilles Avenard, Madame Sophie Binay et Monsieur Yannick Pletan.

12.2 Conseil d'Administration

12.2.1.1 Dispositions statutaires relatives au Conseil d'Administration

Composition du Conseil d'Administration

La société est administrée par un conseil composé de trois (3) à dix-huit (18) personnes physiques ou morales.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au Conseil d'Administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Le renouvellement des mandats se fait par roulement de telle sorte qu'un renouvellement régulier des membres du conseil puisse se faire par fractions aussi égales que possible. Par exception et afin de permettre exclusivement la mise en œuvre ou le maintien de l'échelonnement des mandats des administrateurs, l'assemblée générale ordinaire pourra nommer un ou plusieurs membres du Conseil pour une durée de deux (2) années ou d'une (1) année.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail. Toute nomination intervenue en violation des dispositions du présent alinéa est nulle. Cette nullité n'entraîne pas celle des délibérations auxquelles a pris part l'administrateur irrégulièrement nommé.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 80 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

Il est précisé que les administrateurs ne sont soumis à aucune obligation de détenir ou des actions de la société.

Chaque administrateur peut recevoir une rémunération de leur activité dont le montant est voté par l'assemblée générale ordinaire et dont la répartition est décidée par le Conseil d'Administration en tenant compte de l'avis du comité des nominations et des rémunérations. Cette répartition prend en compte, pour partie, l'assiduité des administrateurs et le temps qu'ils consacrent à leur fonction.

Chaque administrateur aura par ailleurs droit au remboursement, sur présentation des justificatifs y afférents, des frais engagés pour l'exercice de son mandat.

Il est à noter que le contrat de rachat et d'investissement décrit en section 20.3.1 prévoit que la société Mediolanum Farmaceutici S.p.a aura le droit de nommer un membre du Conseil d'Administration de la Société tant qu'elle détiendra au moins 15% de son capital et tant que la Société ne sera pas cotée. Cet engagement cessera donc de s'appliquer à compter de l'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth. Sous cette réserve, aucun autre pacte ou accord n'a été conclu avec cette société portant sur la gouvernance d'Acticor

Présidence du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, et peut le révoquer à tout moment. Le conseil fixe sa rémunération éventuelle.

Le président organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du conseil ne peut être âgé de plus de 80 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle son successeur sera nommé. Sous réserve de cette disposition, le président du conseil est toujours rééligible.

Réunion du Conseil d'administration

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Le Conseil d'Administration est convoqué par le président du Conseil d'Administration. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

De plus, un administrateur quelconque peut valablement convoquer le conseil. Dans ce cas, il doit indiquer l'ordre du jour de la séance.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Les réunions du conseil ont lieu soit au siège social soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du Conseil d'Administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance n'est pas prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le Conseil d'Administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions relatives (i) à l'arrêté des comptes annuels et du rapport de gestion du Conseil d'Administration, et (ii) à l'arrêté des comptes sociaux retraités IFRS et du rapport sur la gestion du groupe.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, par lettre, télégramme, télex, télécopie, courriel ou tout moyen de télétransmission, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du Conseil d'Administration sont valablement certifiés par le président du Conseil d'Administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Pouvoirs du Conseil d'Administration

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

Dans les rapports avec les tiers, la société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le Conseil d'Administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi.

Le Conseil d'Administration peut décider de la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président soumet, pour avis, à leur examen. Le Conseil d'Administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Il fixe la rémunération des personnes les composant.

12.2.1.2 Membres du Conseil d'Administration

A la date du Document d'enregistrement, la Société est constituée sous forme d'une société par actions simplifiée. Une assemblée générale des associés se réunira préalablement à l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration, avec effet au jour de l'approbation par l'AMF du prospectus.

Le tableau ci-dessous présente la composition du Conseil d'Administration envisagée à l'issue de l'assemblée générale des associés de la Société susvisée, ainsi que les mandats des membres du Conseil d'Administration de la Société au cours des cinq dernières années.

Parmi les 7 membres du Conseil d'Administration qui seront nommés par l'assemblée générale des associés de la Société précitée, 2 sont considérés par la Société comme des administrateurs indépendants au regard des conditions définies par le Code de gouvernance Middledent.

Bien que la Société ne soit pas soumise à cette obligation légale, il est précisé qu'il est envisagé à moyen terme de faire évoluer la gouvernance pour respecter les critères de parité prévus à l'article L. 225-17 du code de commerce.

La durée du mandat des administrateurs est fixée à trois (3) ans et prendra fin à l'Assemblée Générale de la Société statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023. L'Assemblée Générale peut, en toute circonstance, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement, même si cette révocation ne figurait pas à l'ordre du jour.

Il est par ailleurs précisé que la Société privilégiera, à l'avenir la nomination de membres opérationnels de la Société, en phase montante de leur carrière en tant qu'administrateurs.

Nom	Mandat	Autres fonctions dans la Société	Date de fin de mandat	Autres mandats exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années
Alain Munoz	Président du Conseil d'Administration Administrateur indépendant	Président du Comité d'audit et du Comité des nominations et rémunération	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Mandats au sein de sociétés françaises : Valneva (membre du conseil scientifique) Mandats au sein de sociétés hors de France : Zealand Pharma (administrateur indépendant membre du conseil

				<p>d'administration et membre du comité de rémunération) Auris Medical (membre du conseil d'administration, du comité des rémunération et du comité d'audit) Amryt Pharma (membre indépendant du conseil d'administration et membre du comité des rémunération)</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Valneva (membre indépendant du conseil d'administration et président du comité des rémunérations) Oxthera (membre indépendant du conseil d'administration et membre du comité de rémunération) Hybrigenics SA (Président du Conseil d'administration)</p>
Gilles Avenard	Administrateur	Directeur Général	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Président de GABC SAS Administrateur de GOUR Medical SA Membre du Conseil de Surveillance de AXOLTIS SA Liquidateur de G1J-Ile de France SA Membre du Comité stratégique de H&B France SAS Membre du Comité stratégique de SeaBelife SAS</p> <p>Mandats au sein de sociétés hors de France : Néant</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Minka Therapeutics (ex InnaVirVax SA) (Président du Conseil d'Administration jusqu'au 23 mars 2017, puis membre du Conseil d'administration) Clevexel SAS (membre du Conseil d'administration) ManRos Therapeutics (membre du Comité de Direction) OTR3 SAS (membre du Comité de Pilotage)</p>
FCPI CapDécisif 3 ¹¹⁵ Représentée par	Administrateur	Membre du Comité d'audit	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Karista (directeur général)</p> <p>Mandats au sein de sociétés hors de</p>

¹¹⁵ Fonds professionnel de capital investissement géré par Karista SAS.

Catherine Boule			l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>France : Eyevensys (censeur (<i>observer</i>)) Watchfrog (membre du conseil d'administration) Incepto (membre du conseil d'administration) Tricare (membre du conseil d'administration) Minka Therapeutics (membre du conseil d'administration) Endodiag (censeur (<i>observer</i>)) Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Voluntis (membre du conseil d'administration) Prestodiag (membre conseil d'administration) Tissium (censeur)</p>
Jean-Pierre Cazenave	Administrateur indépendant	Néant	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Président de l'Armesa Mandats au sein de sociétés hors de France : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant</p>
Newton Biocapital Représentée par Guillaume Heynen	Administrateur	Membre du Comité des nominations et des rémunérations	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Aboleris Pharma (membre du conseil d'administration) Mandats au sein de sociétés hors de France : Chromacure SA (membre du conseil d'administration) Dim3 (membre indépendant du conseil d'administration) Neuvasq Biotechnologies (membre du conseil d'administration) Deuteroncology NV (membre observateur du conseil d'administration) Ncardia BV (membre indépendant du conseil d'administration) Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Ogeda SA (membre du conseil d'administration) Creativenture SA (président du conseil d'administration) Progenosis SA (président du conseil d'administration) Bone therapeutics SA (directeur médical et des affaires réglementaires)</p>

				Imcyse SA (censeur et conseiller scientifique)
Go Capital Amorçage II Représentée par Leila Nicolas	Administrateur	Membre du Comité des nominations et des rémunérations Membre du Comité d'audit	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Atlanthera (membre du comité stratégique) Biosency (membre du comité stratégique) Horama (censeur du conseil d'administration) HTC Assistance (membre du comité stratégique) i-SEP (membre du comité stratégique) Pherecydes Pharma (membre du conseil de surveillance) Kalsiom (membre du comité stratégique) Tricares (membre du conseil stratégique) VitaDx (membre du conseil d'administration)</p> <p>Mandats au sein de sociétés hors de France : Néant</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Surfactgreen (membre du conseil stratégique) Vitamfero (membre du conseil d'administration) Celenys (membre du conseil stratégique) Kemiwatt (membre du conseil stratégique) Carlina (membre du conseil stratégique) Graftys (membre du conseil d'administration)</p>
Rinaldo Del Bono	Administrateur	Néant	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	<p>Mandats au sein de sociétés françaises : Laboratoires Leurquin Mediolanum S.A.S (président du conseil d'administration)</p> <p>Mandats au sein de sociétés hors de France : Cristalfarma s.r.l. (président du conseil d'administration) Istituto Gentili s.r.l. (président du conseil d'administration)</p> <p>Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant</p>

Mirae Asset Capital, représentée par Hyun Tae Kim	Censeur	Néant	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Mandats au sein de sociétés françaises : Néant Mandats au sein de sociétés hors de France : Néant Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Néant
A&B (HK) Limited représentée par Huaizheng Peng	Censeur	Néant	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Mandats au sein de sociétés françaises : Néant Mandats au sein de sociétés hors de France : Destiny Pharma (membre du conseil d'administration) Blueberry Therapeutics (membre du conseil d'administration) Neurelis (membre du conseil d'administration) Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Helius Medical Technology (membre du conseil d'administration) Faron Pharmaceuticals (membre du conseil d'administration) NavaMedica (membre du conseil d'administration) Midatech (membre du conseil d'administration)
Alain Parthoens	Censeur	Néant	Echéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Mandats au sein de sociétés françaises : Néant Mandats au sein de sociétés hors de France : Vesalius Biocapital Partners Sàr.L (managing partner) Vesalius Biocapital Partners II Sàr.L (managing partner) NCardia (membre du conseil d'administration représentant Vesalius Biocapital II) Promethera Biosciences SA (membre du conseil d'administration représentant Vesalius Biocapital I) Promethera Therapeutics (membre du conseil d'administration représentant Vesalius Biocapital I) Bienca NV (membre du conseil d'administration représentant Vesalius Biocapital I) Dexowl SA (membre du conseil d'administration représentant A Q Invest SRL) A Q Invest SRL (dirigeant) A Q Partners (dirigeant)

				Mandats échus au cours des 5 derniers exercices : Bio-sourcing SA (représentant permanent de la société A Q Partners BVBA) Dim 3 SA (membre du conseil d'administration représentant Newton Biocapital) Voluntis (membre du conseil représentant Vesalius Biocapital II)
--	--	--	--	--

Lors de la nomination ou du renouvellement du mandat de chaque administrateur, une information sur son expérience et sa compétence est communiquée dans le rapport annuel et à l'assemblée générale. La nomination de chaque administrateur fait l'objet d'une résolution distincte, conformément à la recommandation N°11 du code Middenext.

12.2.1.3 Administrateurs indépendants

Conformément à la recommandation n°3 du Code Middenext, les critères permettant de qualifier un membre du conseil d'indépendant sont les suivants :

Analyse de la Société	Critères d'indépendance définis par le Code Middenext				
	Ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe	Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.)	Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif	Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de la Société
Alain Munoz	Condition vérifiée	Condition vérifiée	Condition vérifiée (1)	Condition vérifiée	Condition vérifiée
Jean-Pierre Cazenave	Condition vérifiée	Condition vérifiée	Condition vérifiée (2)	Condition vérifiée (2)	Condition vérifiée

(1) Alain Munoz est titulaire à la date du Document d'enregistrement de 1.500 BSPCE 2021-1.

(2) Jean-Pierre Cazenave est titulaire à la date du présent document d'enregistrement de 250 BSA 2016 et 500 BSPCE 2021-1. Il est également Président de l'association Armesa qui est propriétaire de 16.387 actions.

L'Armesa est une fondation de recherche de droit alsacien qui gère des fonds de recherche. L'Armesa a signé un contrat de prestation de services avec la Société, tel que décrit dans le Document d'Enregistrement en section 17.3. Il est précisé que Jean-Pierre Cazenave n'est pas rémunéré par l'Armesa au titre de son mandat de Président.

Par ailleurs, Jean-Pierre Cazenave a conclu le 27 septembre 2016 un contrat de prestation de services de consulting avec la Société. Il fait l'objet d'une description à la section 17.4 du Document d'enregistrement. Ce contrat sera résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché

Euronext Growth Paris. Il est précisé que la rémunération annuelle de Monsieur Cazenave au titre de son contrat de consulting s'élevait à un maximum de 15.000 euros annuel. Ce montant n'étant pas considéré comme « significatif », ni pour Monsieur Cazenave ni pour la Société, Monsieur Cazenave n'a pas eu au cours des deux dernières années de relation d'affaire significative avec la Société et peut être donc qualifié d'indépendant au sens du Code Middlenext.

Il est prévu que le Conseil d'Administration nommé par l'assemblée générale des associés de la Société prévue le 4 octobre 2021 devant décider de la transformation de la Société en société anonyme confirme, sur la base des critères de la recommandation n°3 figurant dans le tableau ci-dessus, que deux de ses membres (Messieurs Alain Munoz et Jean-Pierre Cazenave) peuvent être qualifiés de membres indépendants.

Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs.

La Société a pour objectif, postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, de nommer un ou plusieurs membres indépendants additionnels au conseil d'administration de la Société.

12.2.1.4 Déontologie des membres du Conseil d'Administration

Conformément à la recommandation N°1 du code Middlenext, chaque administrateur est sensibilisé aux responsabilités qui lui incombent au moment de sa nomination et est encouragé à observer les règles de déontologie relatives à son mandat et notamment :

- la recherche de l'exemplarité implique, à tous moments, un comportement cohérent entre paroles et actes, gage de crédibilité et de confiance,
- au moment de l'acceptation du mandat, chaque membre du conseil prend connaissance des obligations en résultant et, notamment, celles relatives aux règles légales de cumul des mandats,
- au début de l'exercice de son mandat, il signe le règlement intérieur du conseil qui fixe, entre autres, le nombre minimum d'actions de la société que doit détenir chaque membre du conseil, sous réserve des dispositions statutaires,
- au cours du mandat, chaque administrateur se doit d'informer le conseil de toutes situations de conflit d'intérêts éventuelles (client, fournisseur, concurrent, consultant, etc.) ou avérées (autres mandats) le concernant,
- en cas de conflit d'intérêts, et en fonction de sa nature, l'administrateur s'abstient de voter, voire de participer aux délibérations, et à l'extrême, démissionne,
- chaque membre du conseil respecte les prescriptions légales et réglementaires en vigueur en matière de déclaration des transactions et de période d'abstention d'intervention sur les titres de la société ;
- chaque membre du conseil est assidu et participe aux réunions du conseil et des comités dont il est membre,
- chaque membre du conseil s'assure qu'il a obtenu toutes les informations nécessaires et en temps suffisant sur les sujets qui seront évoqués lors des réunions,
- chaque membre du conseil respecte à l'égard des tiers une véritable obligation de confidentialité qui dépasse la simple obligation de discrétion prévue par les textes, il s'y engage formellement en apposant sa signature sur le règlement du conseil,
- chaque membre du conseil assiste aux réunions de l'assemblée générale.

12.2.1.5 Biographies des membres du Conseil d'Administration et du directeur général

Alain Munoz, Président du conseil d'administration, de nationalité française, né en 1949

Le Docteur Alain Munoz, AIH-CCA (ancien interne, ancien chef clinique-assistant des hôpitaux), cardiologue et anesthésiste de formation, a plus de 20 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique : au niveau de la direction générale du groupe Sanofi en tant que vice-président de la R&D et de la société pharmaceutique française Fournier en tant que vice-président de la R&D et du développement commercial, puis en tant que vice-président principal de la division pharmaceutique.

Sous sa direction, de nombreuses autorisations de mise sur le marché ont été obtenues dans le monde entier, générant des ventes importantes (notamment Adenocard®, Plavix®, Lipanthyl®/Tricor™, Esclim®). Il a une connaissance approfondie des marchés américain et japonais, et a conclu plusieurs accords de licence

importants avec des partenaires de classe mondiale dans l'industrie.

Il agit actuellement en tant qu'entrepreneur développant ses propres projets et en tant que conseiller auprès d'investisseurs. Il est membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés de biotechnologie.

Gilles Avenard, Directeur général, de nationalité française, né en 1951

Le Docteur Gilles Avenard a été de 1997 à 2010 directeur général de BioAlliance Pharma SA (BIO - NYSE-EURONEXT) après avoir cofondé l'entreprise. De 1990 à 1997, Gilles Avenard a été directeur médical du développement au sein de la division Laboratoires Cassenne de Hoechst Marion Roussel (Sanofi). De 1976 à 1990, Gilles Avenard a occupé divers postes au Centre national de Transfusion Sanguine de Paris, dont celui de directeur médical de Bio-Transfusion (LFB), médicaments dérivés du plasma humain. Il a également été hémobiologiste à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris. Gilles Avenard est administrateur par l'entremise de sa société unipersonnelle GABC de GOUR Medical SA, membre du Conseil de Surveillance de AXOLTIS SA et liquidateur de G1J-IdF SA. Gilles Avenard a obtenu son doctorat en médecine ainsi que des diplômes en hématologie, hémobiologie et transfusion sanguine à la faculté de médecine Necker (Paris V).

Sophie Binay, Directeur général délégué, de nationalité française, née en 1968

Sophie Binay est titulaire d'un doctorat en immunologie de l'Université Paris 7, Sophie Binay possède une solide et riche expérience dans la gestion de projets de R&D et dans le management d'équipes de scientifiques dans les domaines de la biotechnologie et de la biopharmaceutique. De 2002 à 2006, elle a occupé le poste de directrice des opérations chez VirAlliance, filiale de BioAlliance Pharma puis, de 2006 à 2012, celui de directrice de la Recherche et du Développement au département Pharmacologie - Toxicologie de BioAlliance Pharma. A partir de 2013 et jusqu'en 2014, Sophie Binay a été Responsable Scientifique et Opérationnelle des programmes structurants de Gustave Roussy puis à partir de 2014, elle a occupé le poste de directrice R&D non clinique chez InnaVirVax, société biopharmaceutique francilienne spécialisée dans la recherche et le développement de solutions thérapeutiques et diagnostiques de pathologies liées à des dérégulations immunitaires, jusqu'en 2016. Par la suite, et ce jusqu'en 2019, elle remplit les fonctions de directrice de la recherche et du développement préclinique au sein de PEP-Therapy, jeune entreprise de biotechnologie médicale spécialisée dans le développement de peptides comme thérapies ciblées pour le traitement de maladies graves dont le cancer. De 1996 à 2002, Sophie Binay a développé ses compétences en gestion de projet de recherche au CEA ainsi qu'au Centre de Recherche en Immunologie Pierre Fabre (CIPF).

Yannick Pletan, Directeur général délégué, de nationalité française, né en 1953

Le Docteur Yannick Pletan est médecin spécialiste ayant exercé à l'hôpital public et dans la recherche publique, puis en industrie pharmaceutique en France et aux Etats-Unis. Il a occupé des fonctions d'enseignement dans ces 2 pays. Il pratique une activité de consultance stratégique et opérationnelle dans les domaines des sciences de la vie, essentiellement auprès de petites entreprises et pour des missions d'expertise auprès de cabinets de conseil, d'investisseurs, de dirigeants d'entreprise ou pour des missions publiques.

Catherine Boule, représentante de Karista, société de gestion de FCPI CapDécisif 3- Administrateur, de nationalité française, née en 1977

Catherine Boule a commencé sa carrière à l'Institut Curie en tant que chercheuse en biologie moléculaire. Elle rejoint ensuite Ile de France Innovation où elle accompagne plusieurs entreprises de Biotech et de MedTech dans leur développement. Arrivée chez Karista en 2003, Catherine est Managing Partner en charge du portefeuille Healthcare. Elle participe à la gestion globale de la société de gestion, notamment aux activités de financement et aux relations avec les investisseurs. Catherine investit dans des entreprises Healthcare & digital health. Elle représente Karista au conseil d'administration de plusieurs sociétés de portefeuille telles qu'Acticor Biotech, Eyeevensys et Incepto. Elle a également fait partie du conseil d'administration d'Echosens (acquis par Furui Group), d'Erytech Pharma (cotée sur Nasdaq : ERYP), de Nanobiotix (cotée sur Nasdaq : NANO) et de nombreuses autres entreprises prospères. Catherine détient un DEA en biologie moléculaire de l'Université Pierre et Marie Curie et est diplômée en gestion de l'innovation d'AgroParis Tech.

Jean-Pierre Cazenave, Administrateur indépendant - de nationalité française, né en 1943

Jean-Pierre Cazenave est Professeur Honoraire d'hématologie et de transfusion à l'Université de Strasbourg. Il est Président de l'association de recherche médicale ARMESA, Président du comité stratégique de Health &

Biotech France et membre permanent de l'Académie nationale de médecine. Il est titulaire d'un doctorat en médecine et d'un PhD.

Il a été Professeur adjoint et chercheur à la McMaster University au Canada (1970-1978), Directeur du Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) à Strasbourg (1987-1999) et Directeur de l'Etablissement Français du Sang (EFS) en Alsace (1999-2012). En 1993 il est nommé Professeur à l'Université Louis Pasteur. Il a créé et dirigé une unité de recherche INSERM consacrée à la biologie et à la pharmacologie de l'hémostase et de la thrombose (1986-2008) et est l'auteur de plus de 620 publications scientifiques.

Guillaume Heynen, représentant de Newton Biocapital I Pricaf Privée- Administrateur, de nationalité belge, né en 1945

Guillaume Heynen est Docteur en médecine, spécialiste en médecine interne et titulaire d'une formation accélérée en économie de santé. Il a notamment occupé les fonctions suivantes : Médecine Interne (1970-1976), Fonds National de la Recherche Scientifique (1970-1981), Directeur Médical International chez Pfizer (1982-2014), Euro-team Leader maladies du système nerveux central

Leïla Nicolas, représentante de Go Capital Amorçage II - Administrateur, de nationalité française, née en 1980

Leïla Nicolas est titulaire d'un master en biologie cellulaire et d'un master en management des entreprises de la santé. Leïla a débuté sa carrière en 2004 en tant que chef de produits chez Bayer Schering Pharma dans le domaine de la sclérose en plaques et de l'oncologie. Elle a intégré ensuite le monde des start-up en tant que responsable marketing stratégique chez Polyplus-transfection où elle a acquis une forte sensibilité à la propriété intellectuelle et au Business Development. Leïla participe ensuite à la création d'une entreprise qui développe et vend des kits d'analyse en santé environnementale avant de rejoindre GO CAPITAL fin 2013. Depuis, Leïla a réalisé une quinzaine d'investissements en biotech et en dispositifs médicaux et elle est actuellement Board Member d'une dizaine d'entreprises.

Rinaldo Del Bono - Administrateur, de nationalité italienne, né en 1939

Rinaldo Del Bono a fondé Mediolanum Farmaceutici en 1972 à Milan, et est entrepreneur dans l'industrie pharmaceutique avec la vision est de distribuer ses propres produits sur la scène internationale et d'investir dans l'innovation. Mediolanum Farmaceutici est aujourd'hui un groupe pharmaceutique qui possède une douzaine de sociétés, dont les laboratoires Leurquin-Mediolanum en France et Elsalys Biotech. Ces dernières années, le groupe Mediolanum a accru ses efforts de R&D en investissant dans plusieurs projets couvrant divers domaines thérapeutiques tels que la polyarthrite rhumatoïde, l'endocrinologie, l'ophtalmologie et la vaccination anticancéreuse. Aujourd'hui, Mediolanum Farmaceutici, avec ses quelque 650 employés, est un acteur important du marché italien de la santé.

Alain Parthoens - Censeur, de nationalité belge, né en 1959

Alain Parthoens est un entrepreneur belge qui occupe actuellement le poste d'associé gérant de Newton Biocapital Partners SPRL qu'il a cofondé ainsi que Vesalius Biocapital II Partners SARL et Epics Therapeutics SA. Alain a une large expérience de 20 ans dans l'industrie agroalimentaire et biotech (Nestle, Monsanto/Searle, PWC) et de 15 ans dans le capital-risque (ING Bank, Vesalius Biocapital).

Il a réalisé plus de 30 investissements comme « lead investor » dans des sociétés « early stage » et dans des sociétés s'adressant à des pathologies rares ou négligées. Il a été particulièrement impliqué dans Ogeda, Promethera BioSciences, Profibrix, Voluntis et NCardia. Alain est diplômé de l'Université Libre de Bruxelles et de l'Université Catholique de Louvain ainsi que de la Solvay Business School of Economics & Management.

Huaizheng Peng représentant de A&B (HK) Limited - Censeur, de nationalité britannique, né en 1962

Le Dr Huaizheng Peng est le directeur général de China Medical System Holdings (CMS) et est responsable des opérations internationales et du développement de l'entreprise à l'échelle mondiale. Il est également PDG de CMS Medical Venture, un fonds de capital-risque et du PDG du fonds A&B (HK) Limited (A&B Venture), le véhicule d'investissement d'un family office. Les deux fonds investissent stratégiquement dans des entreprises axées sur les produits dans le monde entier.

Le Dr Peng était auparavant un investisseur mondial et un banquier d'affaires spécialisé dans les sciences de la vie, la biotechnologie et les produits pharmaceutiques. Il a travaillé comme partenaire de Northland Bancorp et chez Seymour Pierce et chez Close Brother Asset Management. Il a auparavant pratiqué la médecine en tant que maître de conférences cliniques à l'UCL Medical School, au Royaume-Uni, après avoir obtenu sa licence et sa maîtrise en médecine au Hunan Medical College, en RP de Chine, et son PhD à l'université de Londres.

Hyun Tae Kim, représentant de Mirae Asset capital – Censeur, de nationalité coréenne, né en 1974

M. Hyun Tae Kim a plus de 18 ans d'expérience dans le business développement et l'investissement dans les secteurs pharmaceutique, biotechnologique, médico-technique et des soins de santé. Il est actuellement General Manager de la société Mirae Asset Capital. Il a rejoint l'entreprise depuis 2017 et a investi dans des sociétés de biotechnologie et de med-tech dans le monde entier. Avant de rejoindre Mirae Asset Capital, il a été analyste financier pendant 9 ans où il a couvert des entreprises locales dans le secteur de la pharmacie, de la biotechnologie, de la med-tech et des soins de santé en Corée du Sud. Avant d'être analyste financier, il a travaillé pendant quatre ans pour des sociétés pharmaceutiques locales. Dans ces entreprises pharmaceutiques locales, il était impliqué dans l'octroi de licences et dans le développement de produits génériques à forte valeur ajoutée. Il est titulaire d'une licence en Sciences de l'Université de Californie, Davis, et d'une maîtrise en Sciences de l'Institut supérieur coréen des Sciences et Technologies.

12.2.1.6 Déclarations des membres du Conseil d'Administration et de la direction générale

A la connaissance de la Société, et au jour de l'établissement du Document d'enregistrement, aucun des membres du Conseil d'Administration et de la direction générale, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire ;
- n'a fait l'objet d'incriminations de mises en cause ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) ;
- n'a été déchu 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 ;

12.3 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de la Direction générale

Certains membres du Conseil d'Administration et de la direction générale sont actionnaires de la Société :

- M. Gilles Avenard (Directeur Général), Mme Sophie Binay (Directeur Général Délégué), M. Yannick Pletan (Directeur Général Délégué), M. Alain Munoz (administrateur), et M. Jean-Pierre Cazenave (administrateur) sont titulaires de BSPCE (cf. section 13.1.1.2) ;
- M. Yannick Pletan (Directeur Général Délégué) et M. Jean-Pierre Cazenave (administrateur) sont titulaires de BSA (cf. section 13.1.1.2) ;
- M. Gilles Avenard est le seul mandataire social personne physique de la Société à détenir des actions ordinaires de la Société, en son nom propre et par l'intermédiaire de sa société Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC) dont il est le président et associé unique. A la date du présent Document d'enregistrement, il détient 7.113 actions ordinaires (pour un total de 142.260 actions ordinaires une fois la division du nominal des actions de la Société par 20 décidée par l'assemblée générale prévue le 4 octobre 2021, comme détaillé en section 6.1).

A la connaissance de la Société et sous réserve des contrats en vigueur (i) entre la Société et la société Gilles Avenard Biotech Consulting, (ii) entre la Société et la société Ultrace Development Partner et (iii) entre la Société et Monsieur Jean-Pierre Cazenave décrits à la section 17 liant certains membres du Conseil d'Administration et de la direction générale à la Société, il n'existe pas, à la date du Document d'enregistrement de conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs de chacun des membres du Conseil d'Administration et de la direction générale à l'égard de la Société en leur qualité de mandataire social et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant le Conseil d'Administration et les organes de direction.

A la date du Document d'enregistrement, il n'existe pas d'autres contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la direction générale à la Société que les contrats décrits en section 17 (étant précisé que le

pacte d'associés en vigueur entre les titulaires de valeurs mobilières de la Société sera résilié préalablement à l'admission aux négociations d'Euronext Growth Paris des actions de la Société).

Par ailleurs, aucun arrangement ou accord n'a été conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres en vertu duquel l'une quelconque des personnes présentées ci-dessus a été sélectionnée en tant que membre du Conseil d'Administration ou membre de la direction générale.

13 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

A la date du présent Document d'enregistrement, la Société est constituée sous forme de société par actions simplifiée, dont le président est Monsieur Gilles Avenard. L'assemblée générale des associés de la Société se réunira préalablement à l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme à Conseil d'Administration et d'adapter en conséquence ses statuts avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers. Il est prévu qu'à l'issue de l'assemblée générale précitée :

- Monsieur Gilles Avenard démissionne de ses fonctions de président et soit nommé au poste de Directeur Général par le Conseil d'Administration de la Société transformée en Société anonyme à conseil d'administration ;
- Monsieur Alain Munoz (actuellement président du conseil d'administration statutaire d'Acticor Biotech SAS) soit nommé président du Conseil d'Administration de la Société.

L'information de la présente section est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 par Middledent et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux n° 1, 2,4, 5,8, 9et 11, en annexe de la Recommandation AMF n°2021-02 mise à jour le 29 avril 2021 relative aux « rémunérations et avantages », sont présentés ci-dessous.

Le tableau n°3 de la Recommandation précitée n'est pas applicable, la Société, constituée sous forme de société par actions simplifiée, devant être transformée en société anonyme à conseil d'administration par l'assemblée générale des associés de la Société devant se réunir préalablement à l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris.

Les tableaux n°6, 7 et 10 ne sont pas applicables car la Société n'a pas attribué d'actions gratuites au cours des les exercices 2018, 2019 et 2020.

13.1 Rémunérations et avantages

13.1.1 Rémunération de la direction générale

L'assemblée générale des associés de la Société se réunira préalablement à l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, afin de décider la transformation de la Société en société anonyme, d'adapter en conséquence ses statuts, et d'adopter de nouvelles règles de gouvernance dans la perspective de l'admission aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris et avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers.

Jusqu'à cette assemblée, la Société sera constituée sous forme de société par actions simplifiée dont le président est Gilles Avenard. A compter de la transformation de la Société, le Directeur Général nommé par le Conseil d'Administration nouvellement formé sera Monsieur Gilles Avenard.

13.1.1.1 Informations sur les rémunérations

Au titre des périodes comptables présentées, la rémunération du Directeur Général et des Directeurs Généraux Délégués a été la suivante :

TABEAU N°1

Tableau de synthèse des rémunérations et options attribués à chaque mandataire social dirigeant		
	Exercice clos le 31 Décembre 2020	Exercice clos le 31 Décembre 2019

Monsieur Gilles Avenard – Directeur Général depuis le 6 octobre 2021 (1)		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	207 000 €	200 100 €
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	0 €	0 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (2)	0 €	329 100 € (2)
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0 €	0 €
TOTAL	207 000 €	529 200 €
Madame Sophie Binay – Directeur Général Délégué depuis le 6 octobre 2021 (3)		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	129 600 €	90 721 €
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	0 €	0 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (2)	0 €	38 978 € (2)
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0 €	0 €
TOTAL	129 600 €	129 699 €
Monsieur Yannick Pletan – Directeur Général Délégué depuis le 6 octobre 2021 (4)		
Rémunération due au titre de l'exercice (détaillée au tableau N°2)	259 200 €	176 800 €
Valorisation des rémunérations variables pluri-annuelles attribuées au cours de l'exercice	0 €	0 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (2)	0 €	43 849 € (2)
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	0 €	0 €
TOTAL	259 200 €	220 649 €

(1) A compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, le Directeur Général nommé par le Conseil d'Administration nouvellement formé sera Gilles Avenard. Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc exclusivement aux rémunérations hors taxes perçues par ce dernier à travers un contrat de prestation conclu avec la société GABC et décrit à la section 17.1 pendant les deux derniers exercices, pendant lesquels Gilles Avenard était Président (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) d'Acticor constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.

Dans le cadre du contrat de prestation de services entre la Société et la société GABC, Gilles Avenard apporte sa participation intellectuelle à la Société sur le plan scientifique et médical aux fins d'identifier et mettre en œuvre le développement du projet et des stratégies thérapeutiques de la Société. Sa mission au titre de son contrat de prestation de services est à distinguer de son mandat social actuel de Président d'Acticor Biotech S.A.S. et de son futur mandat social de Directeur Général d'Acticor Biotech S.A., aux termes desquels il assure la direction de la Société sur le plan opérationnel et représente la Société vis-à-vis des tiers.

(2) Cette valorisation inclut les 6.000 BSPCE 2019-1 attribués à Gilles Avenard, les 750 BSPCE 2019-2 attribués à Sophie Binay et les 1.000 BSA 2019-1 attribués à Yannick Pletan en 2019.

(3) Sophie Binay a été nommée Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 25 mars 2021. Sophie Binay sera nommée Directeur Général Délégué de la société anonyme à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé. Sophie Binay n'était pas rémunérée au titre de son mandat de Directeur Général d'Acticor Biotech SAS et ne sera pas rémunérée au titre de son mandat de Directeur Général Délégué de la société anonyme.

Sophie Binay est titulaire depuis son arrivée dans la Société d'un contrat de travail au titre de sa fonction de Directeur Scientifique et les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc aux rémunérations perçues par cette dernière pendant les deux derniers exercices au titre de ses fonctions de Directeur Scientifique. Au titre de son contrat de travail, elle a également pour mission d'assurer la gestion de la propriété industrielle de la Société, la coordination de la communication scientifique, médicale et corporate, de participer à l'évaluation scientifique des nouveaux projets, à la gestion des collaborations scientifiques et de participer à la rédaction d'articles scientifiques et de présentations dans les congrès. Dans le cadre de ses missions, Sophie Binay doit se conformer aux directives qu'elle reçoit du Directeur Général et de tout autre personne qui pourrait lui être désignée par la Société. Sa mission de Directeur Scientifique au titre de son contrat de travail est à distinguer de son mandat social actuel de Directeur Général d'Acticor Biotech S.A.S. et de son futur mandat social de Directeur Général Délégué d'Acticor Biotech S.A., aux termes desquels elle partage avec Gilles Avenard et Yannick Pletan la direction et la responsabilité de la Société.

(4) Yannick Pletan a été nommé Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 27 mai 2021. Yannick Pletan sera nommé Directeur Général Délégué de la société anonyme, à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé. Yannick Pletan n'était pas rémunéré au titre de son mandat de Directeur Général d'Acticor Biotech SAS et ne sera pas rémunéré au titre de son mandat de Directeur Général Délégué de la société anonyme.

Yannick Pletan occupe depuis 2016 la fonction de Directeur Médical rémunérée à travers un contrat de prestation de services conclu avec la société Ultrace Development Partner décrit à la Section 17.2. Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc aux rémunérations hors taxes perçues par ce dernier pendant les deux derniers exercices au titre de ses fonctions de Directeur Médical. Dans le cadre de ses fonctions, il apporte sa participation intellectuelle à la Société afin de contribuer principalement à la définition et la mise en œuvre de la stratégie de développement clinique du projet de la Société. Il participe par ailleurs aux groupes de travail nécessaires au développement dudit projet. Sa mission de Directeur Médical au titre de son contrat de prestation de services est à distinguer de son mandat social actuel de Directeur Général d'Acticor Biotech S.A.S. et de son futur mandat social de Directeur Général Délégué d'Acticor Biotech S.A., aux termes desquels il partage avec Gilles Avenard et Sophie Binay la direction et la responsabilité de la Société.

Il est précisé que les conventions de prestation de services conclus entre la Société et Monsieur Gilles Avenard et Yannick Pletan et le contrat de travail de Madame Sophie Binay n'ont pas été soumis à la procédure prévue à l'article L. 225-38 du code de commerce applicable au contrôle des conventions réglementées en société anonyme (la Société étant actuellement une société par actions simplifiée). Cependant, elles seront examinées lors du prochain exercice par le conseil d'administration de la Société en application des dispositions de l'article L. 225-40-1 du Code de commerce.

TABLEAU N°2

Récapitulatif des rémunérations attribuées à chaque mandataire social dirigeant				
Noms	Exercice clos le 31 Décembre 2020		Exercice clos le 31 Décembre 2019	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Monsieur Gilles Avenard – Directeur Général depuis le 6 octobre 2021 ⁽¹⁾				
Rémunération fixe annuelle	172 500 €	172 500 €	172 500 €	170 625 €
Rémunération variable annuelle (4)	34 500 €	27 600 €	27 600 €	25 500 €
Rémunération variable pluri-annuelle	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantage en nature	0 €	0 €	0 €	0 €
TOTAL	207 000 €	200 100 €	200 100 €	196 125 €

Madame Sophie Binay – Directeur Général Délégué depuis le 6 octobre 2021 ⁽²⁾				
Rémunération fixe annuelle	120 000 €	120 000 €	82 646 €	82 646 €
Rémunération variable annuelle (4)	9 600€	9 600€	8 075 €	8 075 €
Rémunération variable pluri-annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantage en nature	0 €	0 €	0 €	0 €
TOTAL	129 600 €	129 600 €	90 721 €	90 721 €
Monsieur Yannick Pletan – Directeur Général Délégué depuis le 6 octobre 2021 ⁽³⁾				
Rémunération fixe annuelle	259 200 €	258 400 €	176 800 €	150 400 €
Rémunération variable annuelle	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération variable pluri-annuelle	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	0 €	0 €
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	N/A	N/A	N/A	N/A
Avantage en nature	0 €	0 €	0 €	0 €
TOTAL	259 200 €	258 400 €	176 800 €	150 400 €

⁽¹⁾ A compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, le Directeur Général nommé par le Conseil d'Administration nouvellement formé sera Monsieur Gilles Avenard. Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc exclusivement aux rémunérations hors taxes perçues par ce dernier à travers un contrat de prestation conclu avec la société GABC et décrit à la section 17.1 pendant les deux derniers exercices, pendant lesquels Monsieur Gilles Avenard était Président (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) d'Acticor constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.

⁽²⁾ Sophie Binay a été nommée Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 25 mars 2021. Sophie Binay sera nommée Directeur Général Délégué de la société anonyme de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé. Madame Sophie Binay n'était pas rémunérée au titre de son mandat de Directeur Général d'Acticor Biotech SAS et ne sera pas rémunérée au titre de son mandat de Directeur Général Délégué de la société anonyme. Sophie Binay est titulaire depuis son arrivée dans la Société d'un contrat de travail au titre de sa fonction de Directeur Scientifique et les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc aux rémunérations perçues par cette dernière pendant les deux derniers exercices au titre de ses fonctions de Directeur Scientifique.

⁽³⁾ Yannick Pletan a été nommé Directeur Général (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) par le conseil d'administration d'Acticor Biotech SAS (organe de gouvernance statutaire) lors de sa réunion en date du 27 mai 2021. Yannick Pletan sera nommé Directeur Général Délégué de la société anonyme, à compter de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth prévue le 6 octobre 2021, par le Conseil d'Administration nouvellement formé. Yannick Pletan n'était pas rémunéré au titre de son mandat de Directeur Général d'Acticor Biotech SAS et ne sera pas rémunéré au titre de son mandat de Directeur Général Délégué de la société anonyme. Yannick Pletan occupe depuis 2016 la fonction de Directeur Médical rémunérée à travers un contrat de prestation de services conclu avec la société Ultrace Development Partner décrit à la Section 17.2. Les rémunérations mentionnées dans le

présent tableau correspondent donc aux rémunérations hors taxes perçues par ce dernier pendant les deux derniers exercices au titre de ses fonctions de Directeur Médical.

⁽⁴⁾ Les conditions et modalités des rémunérations variables pour Monsieur Gilles Avenard, Madame Binay et Monsieur Yannick Pletan sont présentées ci-dessous.

Rémunérations du Directeur Général et des Directeurs Généraux Délégués

La rémunération brute annuelle fixe pour l'exercice en cours de Monsieur Gilles Avenard par l'intermédiaire de la Société GABC (voir section 17.1) et au titre du contrat de prestation de service s'élève à 172 500 euros. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération brute annuelle fixe est également prévue selon les conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration fixant les critères de performance liés à cette rémunération variable, soit une rémunération potentielle de 207 000 euros. La rémunération variable est assise sur des critères quantitatifs et/ou qualitatifs fixés par le Conseil d'Administration. Ces mêmes critères étaient applicables au titre de l'exercice 2020 :

- Un critère fondé sur l'étude clinique Actimis Phase 2 (fin des 160 inclusions) ;
- Un critère fondé sur la fin des inclusions américaines d'Actimis, et plus précisément sur le nombre de patients américains recrutés. Il est précisé que cet objectif comportait une possibilité d'un bonus additionnel si le nombre de patients américains atteint était de plus de 50 (faisant partie des 160).
- Un critère fondé sur la stratégie mise en œuvre :
 - Présentation d'un plan stratégique intégrant les différents programmes cliniques, y compris l'étude Booster, dans un objectif de création de valeur maximal, devant être approuvé par le conseil d'administration en mai 2020 ;
 - Implémentation des premiers contacts BD (au moins 2 contacts qualifiés) dans le cadre de ce plan avant la fin du 4^e trimestre 2020 ;
 - Un critère fondé sur la gestion de la trésorerie pour assurer la finalisation de la phase 2 Actimis.

La rémunération brute annuelle fixe pour l'exercice en cours de Madame Binay par l'intermédiaire de son contrat de travail est de 138 000 euros. Une rémunération variable représentant 20% (10% au titre des exercices 2020 et 2019) de la rémunération brute annuelle fixe est également prévue soit une rémunération potentielle de 165 600 euros. La rémunération variable est assise sur des critères quantitatifs et/ou qualitatifs fixés et évalués chaque année par le Directeur Général.

La rémunération brute annuelle fixe pour l'exercice en cours de Monsieur Yannick Pletan par l'intermédiaire du contrat de prestation de service conclu entre la Société et Ultrace Development Partner (voir section 17.1) s'élève à 1 600 euros H.T par jour de travail. Il n'est pas prévu de rémunération variable, et aucune rémunération variable n'a été prévue et versée au titre des exercices 2019 et 2020.

13.1.1.2 Autres éléments de rémunérations

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

Tableau 4 - BSPCE attribuées durant l'exercice en cours (exercice 2021) à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur

BSPCE attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature	Valorisation des BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Gilles Avenard	BSPCE 2021-1 (Juillet 2021)	BSPCE	(1)	1.800	110	Se référer à la section 19.1.5

Alain Munoz	BSPCE 2021-1 (Juillet 2021)	BSPCE	(1)	1.500	110	Se référer à la section 19.1.5
Sophie Binay	BSPCE 2021-1 (Juillet 2021)	BSPCE	(1)	1.750	110	Se référer à la section 19.1.5
Yannick Pletan	BSPCE 2021-1	BSPCE	(1)	1.500	110	Se référer à la section 19.1.5

(1) Les informations relatives à la valorisation des BSPCE 2021-1 attribués le 22 juillet 2021 ne sont pas disponibles à la date du Document d'enregistrement. Ces informations figureront dans le Document Universel 2022 concernant l'exercice 2021.

Tableau 5 - BSPCE levés durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur

Néant.

Tableau 8 – Historique des attributions de BSPCE

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	BSPCE 2014	BSPCE 2016	BSPCE 2019-1	BSPCE 2019-2	BSPCE 2021-1
Date d'Assemblée	15 décembre 2014	21 mars 2016	25 juillet 2018	25 juillet 2018	24 juin 2021
Date de décisions du conseil d'administration	17 mars 2015	25 juillet 2016	17 janvier 2019	12 décembre 2019	8 juillet 2021
Date de décisions du Président	3 juin 2015	29 juillet 2016	5 mars 2019	13 décembre 2019	22 juillet 2021
Bénéficiaires	Mandataires sociaux / Salariés	Actionnaires / Mandataires sociaux	Mandataires sociaux / Salariés	Salariés	Mandataires sociaux / Salariés
Nombre total de BSPCE souscrits	3.500	3.300	7.100	2.400	9.450
Nombre total de BSPCE caduques	300	0	0	300	0
Nombre total de BSPCE restant à exercer	3.200	3.300	7.100	2.100	9.450

Tableau détaillé des attributions de BSPCE au mandataires sociaux de la Société

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	BSPCE 2014	BSPCE 2016	BSPCE 2019-1	BSPCE 2019-2	BSPCE 2021-1	Total
Date d'Assemblée	15 décembre 2014	21 mars 2016	25 juillet 2018	25 juillet 2018	24 juin 2021	N/A
Date de décisions du conseil d'administration	17 mars 2015	25 juillet 2016	17 janvier 2019	12 décembre 2019	8 juillet 2021	N/A
Date de décisions du Président	3 juin 2015	29 juillet 2016	5 mars 2019	13 décembre 2019	22 juillet 2021	N/A
Bénéficiaires	Mandataires sociaux / Salariés	Actionnaires / Mandataires sociaux	Mandataires sociaux / Salariés	Salariés	Mandataires sociaux / Salariés	N/A
Nombre total de BSPCE souscrits	3.500	3.300	7.100	2.400	9.450	25.750
Nombre total de BSPCE caduques	300	0	0	300	0	300
Nombre total de BSPCE restant à exercer	3.200	3.300	7.100	2.100	9.450	25.150
Nombre total de BSPCE souscrits par des mandataires sociaux :						N/A
-Monsieur Gilles Avenard	2.900	2.700	6.000		1.800	13.400
- Mme Sophie Binay				750	1.750	2.500
- M. Alain Munoz					1.500	1.500
- Monsieur Yannick Pletan					1.500	1.500
- M. Jean-Pierre Cazenave					500	500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires Sociaux						
- Monsieur Gilles Avenard	58.000	54.000	120.000		36.000	268.000

Bons de souscription de parts créateur d'entreprise (BSPCE)	BSPCE 2014	BSPCE 2016	BSPCE 2019-1	BSPCE 2019-2	BSPCE 2021-1	Total
- Mme Sophie Binay				15.000	35.000	50.000
- M. Alain Munoz					30.000	30.000
- Monsieur Yannick Pletan					30.000	30.000
- M. Jean-Pierre Cazenave					10.000	10.000
Prix d'exercice	38	55	110	110	110	N/A
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice (1)	100%	100%	33% des Titres : au 5 mars 2020 66% des Titres : au 5 mars 2021 100% : 5 mars 2022	33% des Titres : au 13 décembre 2020 66% des Titres : au 13 décembre 2021 100% : 13 décembre 2022	33% des Titres : au 22 juillet 2022 66% des Titres : au 22 juillet 2023 100% des Titres : 22 juillet 2024	N/A
Date d'expiration	3 juin 2025	29 juillet 2026	5 mars 2029	13 décembre 2029	22 juillet 2031 (2)	N/A

(1) : Les BSPCE seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la première date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la deuxième date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la troisième date anniversaire des décisions du Président.

Il est précisé que si la condition de présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSPCE telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSPCE non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth) (l' « **Evènement** »), et sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à cette date, les BSPCE deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les BSPCE qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSPCE.

(2) : Les BSPCE 2021-1 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la première date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la deuxième date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve de la présence dudit bénéficiaire à la troisième date anniversaire des décisions du Président.

Etant précisé que la condition de présence est considérée comme remplie en cas de présence effective de chaque bénéficiaire au sein de la Société en vertu des liens juridiques entre la Société (ou l'une de ses filiales) et ledit bénéficiaire, au titre d'un contrat de travail et/ou d'un mandat social.

Il est également précisé que si la condition de présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSPCE telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSPCE non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Les BSPCE qui n'auront pas été exercés dans les dix ans suivant leur émission deviendront automatiquement caducs et le bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSPCE.

Bons de souscriptions d'actions (BSA)

Tableau 4 - BSA attribuées durant l'exercice en cours (exercice 2021) à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur

Néant.

Tableau 5 - BSA levés durant l'exercice en cours (exercice 2021) à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur

Néant.

Tableau 8 – Historique des attributions de BSA

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2014	BSA 2016	BSA 2019-1	BSA 2019-2	BSA 2019-3	BSA 2021-1	Total
Date d'Assemblée	15 décembre 2014	21 mars 2016	25 juillet 2018	25 octobre 2019	25 octobre 2019	24 juin 2021	
Date de décisions du conseil d'administration	17 mars 2015	25 juillet 2016	17 janvier 2019	9 octobre 2019	9 octobre 2019	8 juillet 2021	N/A
Date de décisions du Président	3 juin 2015	29 juillet 2016	5 mars 2019	N/A	N/A	22 juillet 2021	N/A

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2014	BSA 2016	BSA 2019-1	BSA 2019-2	BSA 2019-3	BSA 2021-1	Total
Bénéficiaires	Consultants / Actionnaires	Consultants / Actionnaires / Mandataires sociaux	Consultants / Actionnaires	Actionnaires	Actionnaire (SATT Ouest Valorisation)	Actionnaires / Mandataires sociaux	N/A
Nombre total de BSA souscrits	3.500	3.150	2.500	2.500	1.363	1.300	
Nombre total de BSA caduques		250				0	
Nombre total de BSA restant à exercer	3.500	2.900	2.500	2.500	1.363	1.300	14.063
Nombre total de BSA souscrits par des mandataires sociaux :							
<i>-Monsieur Jean-Pierre Cazenave</i>		250					250
<i>-Monsieur Yannick Pletan</i>			1.000				1.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées, dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les Mandataires Sociaux							
<i>-Monsieur Jean-Pierre Cazenave</i>		5.000					5.000
<i>-Monsieur Yannick Pletan</i>			20.000				20.000
Prix d'émission	3	5	11	11	11	11	N/A
Prix d'exercice	38	55	110	110	110	110	N/A
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice	100% (2)	100% (2)	33% des Titres : au 5 mars 2020	Voir (3) ci-dessous	Voir (4) ci-dessous	Voir (5) ci-dessous	N/A

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2014	BSA 2016	BSA 2019-1	BSA 2019-2	BSA 2019-3	BSA 2021-1	Total
			66% des Titres : au 5 mars 2021 100% : 5 mars 2022 (2)				
Date d'expiration	3 juin 2025	29 juillet 2026	5 mars 2029	25 octobre 2029	25 octobre 2029	22 juillet 2031	N/A

Termes et Conditions des BSA 2014, BSA 2016 et BSA 2019-1

(2) Les BSA seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions d'attribution.

Il est précisé que si la condition de présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Evènement** »), et sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à cette date, les BSA deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les BSA qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Evènement, deviendront automatiquement caducs et le bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA.

Condition de présence : Les BSA seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque bénéficiaire ait conservé, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Conseil d'Administration, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du bénéficiaire de son poste au Conseil d'Administration ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Termes et Conditions des BSA 2019-2

(3) : Les BSA2019-2 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- 1.000 BSA 2019-2 seront réputés définitivement attribués et exerçables par le bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic apporté par la société AVCare (877 943 043 RCS Brest) aura obtenu le marquage CE ;
- 1.500 BSA 2019-2 seront réputés définitivement attribués et exerçables par le bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic sera cédé et valorisé dans le cadre d'une cession globale ou partielle de la Société.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Événement** »), les BSA2019-2 deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les BSA 2019-2 qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA 2019-2.

Condition de présence : Les BSA 2019-2 seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, le Bénéficiaire ait conservé des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, étant précisé que les BSA2019-2 non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de la notification de la résiliation du contrat de consultant, intervenue à l'initiative du Bénéficiaire. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une tranche des BSA2019-2 telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA2019-2 non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Termes et Conditions des BSA 2019-3

(4) : Les BSA 2019-3 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes au terme du Programme de Maturation et uniquement si ce programme est un succès technique.

Le succès technique est défini comme la réalisation de l'objectif principal du Programme de Maturation correspondant au WP 1 défini (pour l'application des termes et conditions des BSA 2019-3) la détermination d'un biomarqueur ARN composé d'une combinaison de tout ou partie des neuf gènes identifiés selon la publication (*Ramsay et al., Annals of Clinical and Translational Neurology 2019*) et dont l'expression de certains de ces gènes est une augmentation significative chez les patients ayant un accident vasculaire ischémique comparé à des contrôles sains ou des contrôles ayant une hémorragie intracrânienne.

L'objectif principal sera atteint si une combinaison de l'expression des différents gènes (parmi ces 9 gènes) permet de différencier à 6 heures après le début des symptômes les patients ayant un accident ischémique (n=20) des sujets contrôles (sans AVC, n=20). La possibilité de différencier les 2 groupes sera considérée un succès.

Des stipulations spécifiques sont prévues en cas d'échec du Programme de Maturation, pouvant entraîner le cas échéant la caducité de la totalité des BSA 2019-3.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Événement** »), les BSA2019-3 deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les BSA2019-3 qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA2019-3.

Termes et Conditions des BSA 2021-1

(5) : Les BSA seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions d'attribution.

Il est précisé que si la condition de présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Les BSA qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA.

Condition de présence : Les BSA seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque Bénéficiaire ait conservé, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Conseil d'Administration, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du Bénéficiaire de son poste au Conseil d'Administration ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Tableau 9 - BSA / BSPCE attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSA / BSPCE levés par ces derniers

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions, de BSA ou de BSPCE n'a été attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires au cours de l'exercice 2020.

Au cours de l'exercice 2021 et préalablement à la date du Document d'enregistrement, les BSPCE suivants ont été attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires :

BSA / BSPCE attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSA / BSPCE levés par ces derniers	Nombre total de BSA / BSPCE attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré
BSA / BSPCE attribués, durant l'exercice 2021, par la Société aux dix salariés de l'émetteur dont le nombre de BSA / BSPCE ainsi attribués est le plus élevé (information globale)	1.900 BSPCE 2021-1	€ 209.000
BSA / BSPCE exercés, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société dont le nombre de BSA / BSPCE ainsi attribués est le plus élevé (information globale)	0	0

Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société

Néant.

Tableau 11 - Dirigeants mandataires sociaux

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 fonctions		Indemnité relative à une clause de non-concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
Monsieur Gilles AVENARD ⁽¹⁾ Directeur Général depuis le 6 octobre 2021 Date d'échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023		X		X		X		X
Madame Sophie Binay ⁽²⁾ Directrice Générale Déléguée depuis le 6 octobre 2021 Date d'échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	X			X		X	X (1)	
Monsieur Yannick PLETAN ⁽¹⁾ Directeur Général Délégué depuis le 6 octobre 2021 Date d'échéance du mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023		X		X		X		X

(1) Monsieur Gilles Avenard et Monsieur Yannick Pletan ne sont pas liés à la Société par un contrat de travail mais sont rémunérés à travers des contrats de prestations de services (cf. section 17 pour une description de ces contrats).

(2) Le contrat de travail de Madame Sophie Binay prévoit une indemnité de non-concurrence égale à 40% de la rémunération mensuelle brute moyenne effectivement perçue au cours des 12 derniers mois. La Société a le choix de lever ou non la clause de non-concurrence. Madame Sophie Binay est actuellement Directeur Général d'Acticor Biotech SAS. Elle sera nommée Directeur Général Délégué à la suite de l'assemblée générale des associés de la Société devant se réunir préalablement à l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société.

13.1.2 Rémunération des membres du Conseil d'Administration

Il sera proposé à l'assemblée générale des actionnaires de la Société devant se réunir préalablement à l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché d'Euronext Growth de fixer le montant global de la rémunération allouée au Conseil d'Administration (i) à 75.000 euros au titre de l'exercice en cours, ouvert le 1^{er} janvier 2021 et clos le 31 décembre 2021 et (ii) à 125.000 euros pour tout exercice ultérieur, jusqu'à décision contraire de l'assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires. Seuls les administrateurs indépendants percevront une rémunération, qui comprendra une part fixe, en rémunération de leurs fonctions d'administrateur indépendant et, le cas échéant, de membre ou président de l'un des comités du Conseil d'Administration, et une part variable, dont le montant dépendra de leur participation effective aux réunions du Conseil d'Administration et, le cas échéant, aux réunions des comités dont ils sont membres.

Il est précisé que la Société est actuellement constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée et dispose d'un conseil d'administration « statutaire » dont le fonctionnement est gouverné par les statuts de la Société. Monsieur Cazenave est administrateur « statutaire » de la Société depuis le 13 novembre 2018. Le conseil

d'administration de la Société a décidé qu'à compter du 30 juin 2021, Monsieur Cazenave se serait plus rémunéré en tant que consultant au titre du contrat de prestation de services décrit en section 17.4 (lequel sera résilié préalablement à l'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth). Il bénéficie cependant, depuis le 30 juin 2021, d'une rémunération qui lui est versée dans le cadre de sa participation aux conseils d'administration « statutaires » de la Société. A l'issue de la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration, Monsieur Cazenave sera nommé administrateur et bénéficiera d'une rémunération en sa qualité d'administrateur indépendant, dans les conditions précisées au premier paragraphe de la présente section 13.1.2.

13.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

Néant

14 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

La Société dispose d'un Conseil d'Administration, d'un comité d'audit et d'un comité de nominations et des rémunérations.

14.1 Direction de la Société

Les fonctions de président du Conseil d'Administration et de directeur général sont dissociées au sein de la Société.

Le président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de ce dernier, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission. Il préside les réunions du conseil. En cas de partage des voix, sa voix n'est pas prépondérante au sein du conseil.

Le président du Conseil d'Administration veille à la permanence et à la qualité des échanges entre le Conseil d'Administration et l'équipe de direction notamment dans la mise en œuvre de la stratégie et la revue des projets clés de la Société. Il veille également au bon fonctionnement des comités spécialisés du Conseil et à la qualité des échanges entre les comités spécialisés et le Conseil d'Administration.

La direction de la Société est assurée par le directeur général qui n'est pas limité de manière particulière par le Conseil d'Administration. Le directeur général est assisté par deux directeurs généraux délégués.

Pour plus d'information sur le mode de fonctionnement des organes de direction et d'administration voir la section 12 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale ».

14.2 Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou mandataires et la Société

Des contrats, (i) entre la Société et la société Gilles Avenard Biotech Consulting, (ii) entre la Société et la société Ultrace Development Partner, (iii) entre la Société et l'association Armesa, (iv) entre la Société et Monsieur Jean-Pierre Cazenave, (v) entre la Société et Mediolanum Farmaceutici S.p.A et (vi) entre la Société et l'entité CMS Medical Limited décrits en section 17 ont été conclus par la Société et certains de ses mandataires sociaux et/ou actionnaires significatifs, par personne interposée.

Il n'existe pas d'autre contrat liant un mandataire social à la Société, à l'exception de Madame Sophie Binay, Directeur Général Délégué, qui est titulaire d'un contrat de travail de la Société.

14.3 Conseil d'Administration, comités spécialisés et gouvernance d'entreprise

14.3.1 Conseil d'Administration

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'Administration font l'objet de développements à la section 12 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale ».

Les membres du Conseil d'Administration peuvent être rémunérés par une rémunération au titre de l'activité dont le montant global est réparti entre les membres du Conseil d'Administration en tenant compte, pour partie, de l'assiduité des administrateurs et le temps qu'ils consacrent à leur fonction.

La rémunération éventuelle du président est fixée par le Conseil d'Administration, après avis du comité des nominations et des rémunérations

Seuls les membres indépendants du Conseil d'Administration sont rémunérés par une rémunération au titre de leur activité (ex jetons de présence).

Il est prévu que le Conseil d'Administration nommé par l'assemblée générale des associés de la Société devant se réunir préalablement à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, adopte un règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Il est ainsi prévu que ce règlement intérieur précise, notamment, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'Administration de la Société. Le règlement intérieur indique que chaque membre du Conseil d'Administration s'engage à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Chaque membre informe le Conseil des situations de conflit d'intérêts auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'Administration est également tenu de déclarer à la Société et à l'AMF conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Le nombre de réunions du Conseil d'Administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le Conseil d'Administration se réunit d'autant plus fréquemment que l'actualité de la Société le justifie et au minimum quatre (4) fois par an.

14.3.2 Comités du Conseil d'Administration

La Société sera transformée en société anonyme à Conseil d'Administration, avec modification concomitante de ses statuts, avec effet au plus tard à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

Dans le cadre de cette transformation, la Société constituera les comités suivants au sein de son Conseil d'Administration : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations. Les règlements intérieurs de ces comités, dont les principales dispositions sont présentées ci-après, seront adoptés sous condition suspensive du règlement-livraison des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

14.3.2.1 Comité d'audit

Le Comité d'Audit est, si possible, composé d'au moins trois membres désignés par le Conseil d'Administration après avis du comité des nominations et des rémunérations.

Les membres du Comité d'Audit sont choisis parmi les membres du Conseil d'Administration et, au moins un membre du Comité doit être indépendant selon les critères définis par le code MiddleNext (tel que publié en septembre 2016) auquel se réfère la Société.

Dans le choix des membres du Comité d'Audit, le Conseil d'Administration fait ses meilleurs efforts pour qu'un membre au moins du Comité d'Audit présente des compétences particulières en matière financière et comptable.

Le Comité d'Audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière et, le cas échéant, formuler des recommandations pour en garantir l'intégrité ;

- d'assurer le suivi de 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, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés le cas échéant par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et émettre une recommandation à ce conseil lorsque le renouvellement du mandat du ou des commissaires est envisagé ;
- d'assurer le suivi de la réalisation par les commissaires aux comptes de leur mission et tenir compte des constatations et conclusions du H3C consécutives aux contrôles réalisés par eux ;
- s'assurer du respect par les commissaires aux comptes des conditions d'indépendance ; le cas échéant, prendre les mesures nécessaires ;
- d'approuver la fourniture des services autres que la certification des comptes (article L.822-11-2 du code de commerce) ;
- de rendre compte régulièrement au Conseil d'Administration de l'exercice de ses missions et de rendre également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Le comité d'audit l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

14.3.2.2 Le Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est, si possible, composé d'au moins trois administrateurs désignés par le Conseil d'Administration.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun administrateur exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du Comité des Nominations et des Rémunérations.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est notamment chargé :

En matière de nominations :

- de présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur le directeur général et les directeurs généraux délégués, le cas échéant, la composition du Conseil d'Administration et de ses comités ;
- de proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste des administrateurs pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code MiddleNext ;
- de préparer la liste des personnes dont la désignation comme directeur général, directeur général délégué ou administrateur peut être recommandée ; et
- de préparer la liste des administrateurs dont la désignation comme membre d'un comité du Conseil d'Administration peut être recommandée.

En matière de rémunérations :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par le directeur général et ses directeurs généraux délégués, le cas échéant, en matière de rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non-mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- de formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :

- la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, du directeur général et des directeurs généraux délégués, le cas échéant. Le Comité des Nominations et des Rémunérations propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
- les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives au directeur général et aux directeurs généraux délégués, le cas échéant ;
- d'examiner le montant total de la rémunération au titre de l'activité et son système de répartition entre les membres du Conseil d'Administration, 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 comité des nominations et des rémunérations ; et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration ou le directeur général 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.

14.3.2.3 Le Comité sur la Responsabilité sociale et environnementale des Entreprises (RSE)

Conformément à la recommandation n°9 du Code MiddleNext, la Société mettra en place prochainement un Comité RSE.

Les attributions et missions de ce Comité RSE seront définies ultérieurement par le Conseil d'administration.

Ce comité sera, si possible, composé d'au moins trois administrateurs désignés par le Conseil d'Administration, et présidé par un membre indépendant.

14.3.3 Collège des censeurs

Les développements ci-après dans cette section 14.3.3 sont relatifs au mode de fonctionnement du collège des censeurs prévus à l'article 15 des statuts, tel qu'applicable à compter de l'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

L'assemblée générale ordinaire peut nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs sont nommés pour une durée de trois (3) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

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

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les membres du conseil d'administration, et reçoivent à ce titre les mêmes documents et informations que les membres du conseil d'administration.

Les censeurs doivent respecter les recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext et la réglementation relative aux abus de marché (notamment le Règlement (UE) 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 juin 2014 sur les abus de marché) et plus spécifiquement les règles d'abstention de communication d'une information privilégiée. En outre, des mesures de gestion des conflits d'intérêts doivent être mises en place pour éviter que les censeurs n'assistent aux débats alors qu'ils sont en situation de conflits d'intérêts potentiel. Par conséquent, les obligations prévues dans le règlement intérieur du Conseil d'administration de la Société applicables aux administrateurs et relatives à la prévention des conflits d'intérêts s'appliquent, mutatis mutandis, aux censeurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux membres du conseil d'administration. En pratique, il est précisé que la Société n'entend pas utiliser cette faculté et ne prévoit pas de rémunérer les censeurs pour l'exercice de leur mandat. Chaque censeur aura par ailleurs droit au remboursement, sur présentation des justificatifs y afférents, des frais engagés pour l'exercice de son mandat.

Les censeurs sont tenus à une obligation stricte de confidentialité.

La composition du collège des censeurs figure à la section 12 « *Organes d'administration et de direction* » du Document d'enregistrement.

14.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

14.4.1 Code de gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites publié par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence. La Société prend acte de la publication du Code MiddleNext actualisé au 13 septembre 2021, et prévoit de se conformer aux recommandations de ce Code dans les conditions indiquées ci-dessous.

La Société a pour objectif de respecter l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext. Le tableau ci-dessous dresse la liste des différentes recommandations de ce Code et précise celles auxquelles la Société se conforme ou non.

Recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext	Conformité	Non-conformité
Pouvoir de «surveillance»		
R1 - Déontologie des membres du conseil	X	
R2 - Conflits d'intérêts	X (1)	
R3 - Composition du conseil – Présence de membres indépendants	X (2)	
R4 - Information des membres du conseil	X	
R5 : Formation des membres du conseil		X(3)
R6 - Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R7 - Mise en place de comités	X (4)	
R8 : Mise en place d'un comité spécialisé sur la Responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (RSE)		X (5)
R9 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R10 - Choix de chaque membre du conseil	X	
R11 - Durée des mandats des membres du conseil	X(6)	
R12 - Rémunération des membres du conseil	X	

Recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext	Conformité	Non-conformité
R13 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X (7)	
R14 - Relation avec les « actionnaires »	X (8)	
R15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise		X(9)
Pouvoir exécutif		
R16 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X (10)	
R17 - Préparation de la succession des « dirigeants »	X (11)	
R18 - Cumul contrat de travail et mandat social		X (12)
R19 - Indemnités de départ	X	
R20 - Régimes de retraite supplémentaires	X	
R21 - Stock-options et attribution gratuite d'actions		X (13)
R22 - Revue des points de vigilance	X	

(1) : La Société se conforme à la majorité des exigences liées à la recommandation n°2, exception faite des nouveaux éléments issus de l'actualisation du Code Middlednext du 13 septembre 2021. Il est précisé que le Conseil d'administration a prévu de définir la procédure annuelle de révélation et de suivi des conflits d'intérêts au cours du 1^{er} trimestre 2022.

(2) Le Conseil d'Administration comporte deux administrateurs indépendants (voir section 14.3).

(3) Il est précisé que le Conseil d'Administration a prévu de définir au cours du 1^{er} trimestre 2022 un plan de formation triennal des membres du Conseil d'Administration.

(4) : La présidence du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations est confiée à Monsieur Alain Munoz, administrateur indépendant. La présidence du Comité RSE sera également confiée à un administrateur indépendant, dès sa création (voir note (5)).

(5) Comme indiqué à la section 13.3.2.3 la Société mettra en place au cours du 1^{er} trimestre 2022 un Comité RSE, dont les attributions et missions seront définies ultérieurement par le Conseil d'administration.

(6) : Il est précisé que tous les membres du conseil d'administration vont être nommés simultanément pour un premier mandat en tant qu'administrateurs de la société anonyme par l'Assemblée Générale des associés en date du 4 octobre 2021, qui se tiendra préalablement à la date d'approbation du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris (laquelle Assemblée Générale décidera de la transformation de la société par actions simplifiée en société anonyme). Par ailleurs, les statuts de la Société prévoient que, par exception à la durée normale du mandat d'administrateur de trois (3) ans et afin de permettre exclusivement la mise en œuvre ou le maintien de l'échelonnement des mandats des administrateurs, l'assemblée générale ordinaire de la Société pourra nommer un ou plusieurs membres du conseil pour une durée de deux (2) années ou d'une (1) année.

(7) : cette recommandation prévoit qu'une fois par an, le président du conseil invite les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du conseil, des comités éventuels, ainsi que sur la préparation de ses travaux. Cette discussion est inscrite au procès-verbal de la séance. Le président rend compte dans son rapport que cette procédure a bien eu

lieu. Cette recommandation sera mise en œuvre dans le cadre des conseils d'administration qui auront lieu à compter de la date de l'Assemblée Générale qui décidera de la transformation de la Société en société anonyme, créera le Conseil d'Administration de la société anonyme et en nommera les premiers membres.

(8) : cette recommandation prévoit que, hors assemblée générale, des moments d'échange avec les actionnaires significatifs soient organisés de façon à instaurer les conditions d'un dialogue fécond. En préalable à l'assemblée générale, le dirigeant ou la ou les personne(s) chargée(s) de la communication financière veille à rencontrer les actionnaires significatifs qui le souhaitent. Le Conseil d'Administration portera également une attention particulière aux votes négatifs en analysant, entre autres, comment s'est exprimée la majorité des minoritaires. Il devra s'interroger sur l'opportunité de faire évoluer, en vue de l'assemblée générale suivante, ce qui a pu susciter des votes négatifs et sur l'éventualité d'une communication à ce sujet. Cette recommandation sera mise en œuvre dans le cadre des futurs conseils qui auront lieu à compter de la date de l'Assemblée Générale précitée.

(9) : cette recommandation prévoit qu'au-delà de la loi, et en tenant compte du contexte métier, le Conseil vérifie qu'une politique visant à l'équilibre femmes hommes et à l'équité est bien mise en œuvre à chaque niveau hiérarchique de l'entreprise. A la date du Document d'enregistrement :

- le conseil d'administration « statutaire » de la Société compte actuellement deux femmes (Madame Catherine Boule représentante de FPCI CapDecisif 3 et Madame Leila Nicolas représentante de GoCapital) et cinq hommes tout comme le conseil d'administration de la Société qui sera nommé à compter de la date d'approbation du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris ; bien que la Société ne soit pas soumise à cette obligation légale, il est précisé qu'il est envisagé à moyen terme de faire évoluer la gouvernance pour respecter les critères de parité prévus à l'article L. 225-17 du code de commerce.
- à la date du Document d'Enregistrement, sur 25 collaborateurs (21 salariés et 4 consultants), la Société compte 15 femmes soit 60% des effectifs.

(10) : il est précisé que les BSA et BSPCE émis par la Société préalablement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris ne sont pas tous soumis à des conditions de performance. Seuls les bons de souscription dits « BSA 2019-2 » (décrits à la Section 19.1.5.2, note (2)) et « BSA 2019-3 » (décrits à la Section 19.1.5.2, note (3)) contiennent des conditions autres que des conditions de présence. Il est précisé que la Société n'entend pas, à ce stade, publier un ratio d'équité.

(11) : Il a été fait le choix de dissocier les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général.

(12) : Il est précisé que Madame Sophie Binay, Directeur Général, est titulaire d'un contrat de travail de la Société.

(13) : A la date du Document d'enregistrement, (voir Section 19.1.5 du présent Document d'enregistrement pour plus de détail sur ces valeurs mobilières) :

- Monsieur Alain Munoz détient 1.500 BSPCE 2021-1 ;
- Monsieur Gilles Avenard détient 2.900 BSPCE 2014, 2.700 BSPCE 2016, 6.000 BSPCE 2019-1, et 1.800 BSPCE 2021-1.

Les termes et conditions de ces BSPCE ne prévoient pas de condition de performance.

14.4.2 Succession du dirigeant fondateur

Conformément à la recommandation n°17 du Code MiddleNext, il est prévu que le Conseil d'Administration nommé par l'assemblée générale des associés de la Société devant se réunir préalablement à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, pour décider de la transformation de la Société en société anonyme, décide de dissocier les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de directeur général et de nommer Monsieur Alain Munoz aux fonctions de Président du Conseil d'Administration.

14.5 Information sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques

A la Date du Document d'Enregistrement, la Société dispose des procédures de contrôle interne suivantes:

14.5.1.1 Organisation du département comptable et financier

La comptabilité est tenue en externe sous la supervision du Directeur Administratif et Financier. La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes (engagements de retraites, évaluation des instruments de capitaux propres) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à des experts-comptables.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, tels qu'adoptés par l'Union Européenne, produits avec l'assistance de cabinets d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit aux commissaires aux comptes de la Société.

14.5.1.2 Processus budgétaire

La Société établit un budget annuel des dépenses par projets sous forme de projection tenant compte des dépenses réalisées, des ajustements à effectuer tant en matière de revenus que de dépenses restant à engager. Ces éléments sont revus régulièrement lors des réunions du Conseil d'Administration.

14.5.1.3 Délégation de pouvoirs

La Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures.

15 SALARIES

15.1 Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, les effectifs se répartissaient comme suit :

Répartition par activité (1)	30/06/2021	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Administratif (<i>dont salariés</i>)	4 (3)	4 (3)	3 (2)	2 (1)
Recherche & Développement (<i>dont salariés</i>)	17 (15)	14 (12)	11 (9)	7 (5)
TOTAL (<i>dont salariés</i>)	21 (18)	18 (15)	14 (11)	9 (6)

(1) Les effectifs comprennent les salariés de la Société ainsi que les membres sous forme d'honoraires (Monsieur Gilles Avenard, Monsieur Yannick Pletan, Monsieur Eric Cohen et Monsieur Shahin Gharakhanian).

A la date du Document d'enregistrement, le nombre de salariés de la Société est de 21 et la Société compte 4 consultants.

15.2 Participations des salariés dans le capital de la Société

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce, la Société précise qu'aucun plan d'épargne entreprise n'a été mis en place au profit des salariés de la Société.

Certains membres du Conseil d'Administration et de la direction générale sont actionnaires de la Société :

- M. Gilles Avenard (Directeur Général), Mme Sophie Binay (Directeur Général Délégué), M. Yannick Pletan (Directeur Général Délégué), M. Alain Munoz (administrateur), et M. Jean-Pierre Cazenave (administrateur) sont titulaires de BSPCE (cf. section 13.1.1.2) ;
- M. Yannick Pletan (Directeur Général Délégué) et M. Jean-Pierre Cazenave (administrateur) sont titulaires de BSA (cf. section 13.1.1.2) ;
- M. Gilles Avenard est le seul mandataire social personne physique de la Société à détenir des actions ordinaires de la Société, en son nom propre et par l'intermédiaire de sa société Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC) dont il est le président et associé unique. A la date du présent Document d'enregistrement, il détient 7 113 actions ordinaires (pour un total de 142.260 actions ordinaires une fois la division du nominal des actions de la Société par 20 qui sera décidée par l'assemblée générale prévue le 4 octobre 2021, comme détaillé en section 6.1).

Le tableau ci-dessous présente les participations détenues par chaque mandataire social, sur une base non diluée, et pleinement diluée, en tenant compte de la division du nominal des actions de la Société par 20 qui sera décidée par l'assemblée générale prévue le 4 octobre 2021. Il n'existe aucune option existant sur les actions visées au présent tableau (à l'exception des BSA et BSPCE mentionnés ci-dessus).

Nom	Nombre total d'actions avant dilution	Nombre total d'actions après dilution	Participation non diluée	Participation pleinement diluée
Conseil d'Administration				
Monsieur Alain Munoz	0	30 000	0,00%	0,33%
Monsieur Jean-Pierre Cazenave	0	15 000	0,00%	0,16%
Karista	860 520	860 520	10,28%	9,40%

Nom	Nombre total d'actions avant dilution	Nombre total d'actions après dilution	Participation non diluée	Participation pleinement diluée
Newton Biocapital	1 090 900	1 090 900	13,04%	11,92%
Go Capital Amorçage II	556 280	556 280	6,65%	6,08%
Mirae Asset	363 640	363 640	4,35%	3,97%
A&B (HK) Limited	592 600	592 600	7,08%	6,48%
Mediolanum Farmaceutici S.p.A¹¹⁶	2 009 100	2 009 100	24,01%	21,95%
Direction Générale				
GABC¹¹⁷ (1)	47 060	47 060	0,56%	0,51%
Monsieur Gilles Avenard	95 200	363 200	1,14%	3,97%
Monsieur Yannick Pletan	0	50.000	0,00%	0,55%
Madame Sophie Lebel-Binay	0	50.000	0,00%	0,55%

16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Au jour de l'approbation du Document d'enregistrement, la répartition du capital et des droits de vote est la suivante :

16.1 Répartition du capital et des droits de vote à la date du Document d'enregistrement

Au jour de l'approbation du Document d'enregistrement, la répartition du capital et des droits de vote de la Société est la suivante :

¹¹⁶ Il est précisé que la société Mediolanum Farmaceutici S.p.A n'est pas administrateur, mais son président, Monsieur Rinaldo del Bono est membre du Conseil d'Administration. A des fins d'exhaustivité et de transparence, la participation au capital de la société Mediolanum Farmaceutici S.p.A est donc indiquée parmi celles des autres membres du Conseil d'Administration.

¹¹⁷ Il est rappelé que Monsieur Gilles Avenard est président et associé unique de la société GABC.

Nom	Total des actions sur une base non diluée	Total des droits de vote sur une base non diluée	Total des actions sur une base diluée ¹¹⁸	Total des droits de vote sur une base diluée	% sur une base non diluée	% sur une base diluée
M. Gilles Avenard (Directeur Général et administrateur) ¹¹⁹	142 260	142 260	410 260	410 260	1,70%	4,48%
M. Yannick Pletan (Directeur Général Délégué)	0	0	50 000	50 000	0,00%	0,55%
Mme. Sophie Binay (Directeur Général Délégué)	0	0	50 000	50 000	0,00%	0,55%
Alain Munoz (Administrateur)	0	0	30 000	30 000	0,00%	0,33%
M. Jean-Pierre Cazenave (Administrateur)	0	0	15 000	15 000	0,00%	0,16%
FPCI CAP DECISIF 3 (Administrateur) ¹²⁰	860 520	860 520	860 520	860 520	10,28%	9,40%
NEWTON BIO CAPITAL I PRICAF PRIVEE	1 090 900	1 090 900	1 090 900	1 090 900	13,04%	11,92%

¹¹⁸ Les chiffres figurant dans cette partie du tableau sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant l'exercice de chacune des BSPCE et BSA attribués à ce jour, et en prenant en compte la division de la valeur nominale des actions de la Société par 20.

En conséquence, ce total d'actions après dilution prend en compte, en plus du nombre d'actions en circulation à la date du Document d'enregistrement, l'exercice des valeurs mobilières suivantes (telles que décrites dans le Document d'enregistrement) : (i) 3.200 BSPCE 2014, (ii) 3.300 BSPCE 2016, (iii) 9.200 BSPCE 2019, (iv) 9.450 BSPCE 2021-1, (v) 3.500 BSA 2014, (vi) 2.900 BSA 2016, (vii) 2.500 BSA 2019-1, (viii) 2.500 BSA 2019-2, (ix) 1.363 BSA 2019-3 et (x) 1.300 BSA 2021-1.

Il est précisé que les nombres d'actions et pourcentages de capital dilués ne prennent pas en compte (i) l'éventuel impact dilutif des OC 2021, qui ne feront pas l'objet d'une conversion préalablement à l'opération d'introduction en bourse mais d'un remboursement par la Société, et (ii) les bons de souscription Ratchet, au titre desquels les titulaires renonceront à leur droit sous condition suspensive de l'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth. La section 19.1.5 détaille les modalités de traitement de ces instruments dans le cadre de l'opération.

¹¹⁹ En ce compris la participation détenue par Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC), société de consulting constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée à associé unique, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Bordeaux sous le numéro 524 371 333 et domiciliée au 5 allée deourny 33000 Bordeaux. Il est précisé que M. Gilles Avenard est Président de GABC et détient l'intégralité de son capital et de ses droits de vote.

¹²⁰ Fonds professionnel de capital investissement géré par Karista SAS.

Nom	Total des actions sur une base non diluée	Total des droits de vote sur une base non diluée	Total des actions sur une base diluée ¹¹⁸	Total des droits de vote sur une base diluée	% sur une base non diluée	% sur une base diluée
SA (Administrateur)						
GO CAPITAL AMORCAGE II (Administrateur) ¹²¹	556 280	556 280	556 280	556 280	6,65%	6,08%
MEDIOLANUM FARMACEUTICI S.p.A ¹²²	2 009 100	2 009 100	2 009 100	2 009 100	24,01%	21,95%
MIRAE ASSET CELLTRION NEW GROWTH FUND I (Censeur)	363 640	363 640	363 640	363 640	4,35%	3,97%
A&B (HK) LIMITED (Censeur)	592 600	592 600	592 600	592 600	7,08%	6,48%
Total administrateurs et dirigeants	5 615 300	142 260	6 028 300	6 028 300	67,11%	65,87%
PRIMER CAPITAL I LP	73 160	73 160	73 160	73 160	0,87%	0,80%
CMS MEDICAL VENTURE INVESTMENT (HK) LIMITED	592 600	592 600	592 600	592 600	7,08%	6,48%
Total fonds d'investissement	665 760	665 760	665 760	665 760	7,96%	7,27%
Objectif Acticor	370 500	370 500	370 500	370 500	4,43%	4,05%
Objectif Acticor 2	305 400	305 400	305 400	305 400	3,65%	3,34%

¹²¹ Fonds représenté par sa société de gestion Go Capital SAS.

¹²² Il est précisé que la société Mediolanum Farmaceutici S.p.A n'est pas administrateur, mais son président, Monsieur Rinaldo del Bono est membre du Conseil d'Administration. A des fins d'exhaustivité et de transparence, la participation au capital de la société Mediolanum Farmaceutici S.p.A est donc indiquée parmi celles des autres membres du Conseil d'Administration.

Nom	Total des actions sur une base non diluée	Total des droits de vote sur une base non diluée	Total des actions sur une base diluée ¹¹⁸	Total des droits de vote sur une base diluée	% sur une base non diluée	% sur une base diluée
M. Phillippe Billiald	270 600	270 600	317 600	317 600	3,23%	3,47%
Mme Martine Jandrot-Perrus	244 200	244 200	291 200	291 200	2,92%	3,18%
Autres	895 840	895 840	984 100	984 100	10,71%	10,75%
Autres investisseurs minoritaires	2 086 540	2 086 540	2 268 800	2 268 800	24,94%	24,79%
Total des employés & consultants ¹²³	0	0	189 000	189 000	0,00%	2,07%
Total	8 367 600	8 367 600	9 151 860¹²⁴	9 151 860	100,00%	100,00%

Mouvements significatifs intervenus au cours des trois dernières années dans la répartition du capital et des droits de vote de la Société, et raisons de ces mouvements :

- Augmentation de capital d'un montant nominal de 12.174 euros réalisée le 25 avril 2018 à la suite de la conversion d'obligations convertibles (OC 2017) au profit de actionnaires existants de la Société pour un nombre total d'actions représentant 10,13% du capital non dilué de la Société.
- Augmentation de capital d'un montant nominal de 59.260 euros réalisée le 2 août 2018 intégralement souscrite par les actionnaires existants de la Société pour un nombre total d'actions représentant 33,03% du capital non dilué de la Société.
- Augmentation de capital d'un montant nominal de 54.546 euros réalisée le 18 octobre 2018 intégralement souscrite par les actionnaires existants de la Société pour un nombre total d'actions représentant 21,89% du capital non dilué de la Société. A la suite de cette augmentation de capital, les obligations convertibles détenues par certains actionnaires ont été automatiquement converties (OC 2018), entraînant ainsi une seconde augmentation de capital à la même date, d'un montant nominal de 15.187 euros pour un nombre total d'actions représentant 6,09% du capital non dilué de la Société.
- Augmentation de capital d'un montant nominal de 7.726 euros euros réalisée le 25 octobre 2019 souscrite par les nouveaux actionnaires suivants : monsieur Serge Timsit, Monsieur Jean-Marc Herbert, SATT Ouest Valorisation SAS et Go Capital Amorçage II, pour un nombre total d'actions représentant 3 % du capital non dilué de la Société).
- Augmentation de capital d'un montant nominal de 6.716.490 euros réalisée le 28 octobre 2019 souscrite par les actionnaires existants, pour un nombre total d'actions représentant 19,2 % du capital non dilué de la Société).

¹²³ Parmi les consultants figurent Mr Olivier Favre et Mr Eric Cohen.

¹²⁴ Se référer à la note 124 ci-dessus relative à la méthode de calcul du capital dilué.

- Augmentation de capital d'un montant nominal de 100.455 euros réalisée le 24 juin 2021 souscrite par un nouvel actionnaire entrant, Mediolanum Farmaceutici S.p.A (pour un nombre total d'actions représentant 24 % du capital non dilué de la Société).

16.2 Droit de vote des principaux actionnaires

16.2.1 Absence de droits de vote différents au profit des principaux actionnaires

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires. Tout mécanisme conférant de plein droit un droit de vote double aux actions pour lesquelles il serait justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire est expressément écarté par les statuts de la Société.

16.2.2 Franchissements de seuils statutaires

Néant.

Les seuils légaux sur le marché Euronext Growth sont néanmoins applicables à la Société. Tout franchissement direct ou indirect des seuils légaux de 50% et 95% du capital ou des droits de vote d'un émetteur dont les actions sont admises sur Euronext Growth, par un actionnaire agissant seul ou de concert, devront être déclaré à la société et à l'AMF.

16.3 Contrôle de la Société, nature de ce contrôle et mesures prises en vue d'éviter qu'il ne soit exercé de manière abusive

A la date du Document d'enregistrement, aucun actionnaire ne contrôle actuellement directement ou indirectement la Société.

La société Mediolanum Farmaceutici S.p.A est l'actionnaire le plus important de la Société, avec une participation de 24,01% sur une base non diluée et 21,95% sur une base diluée, étant précisé que Mediolanum Farmaceutici S.p.A s'est engagée à investir un montant de 2.500.000 euros supplémentaires conformément à ce qui précisé en Section 20.3.1. Cet engagement est structuré et sera réalisé de la façon suivante :

- Mediolanum a investi un montant de 1.250.000 euros dans le cadre et à la date de la souscription des obligations simples émises le 16 septembre 2021 par la Société (lesquelles seront remboursées par compensation de créances avec les sommes à devoir par Mediolanum à la Société dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse de la Société).
- Mediolanum investira un montant additionnel de 1.250.000 euros dans le cadre d'une souscription (en numéraire) dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse de la Société.

Le montant total de la souscription de Mediolanum à la date de réalisation définitive de l'opération d'introduction en bourse de la Société s'élèvera donc aux 2.500.000 euros prévus.

Conformément à ce qui est précisé en section 20.3.1, Mediolanum a le droit de nommer un membre du conseil d'administration de la Société tant que cette société détiendra au moins 15% du capital de la Société et tant que la Société ne sera pas cotée. Ce droit cessera donc de s'appliquer à compter de l'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth.

Le pacte d'actionnaires existant entre les associés de la Société à la date du Document d'Enregistrement sera résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris.

16.4 Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner ou empêcher un changement de contrôle qui s'exerce sur lui

Aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

17 TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

Les contrats suivants ont été conclus par la Société et certains de ses mandataires sociaux et/ou actionnaires significatifs, par personne interposée.

17.1 Contrat de prestations de services avec la société Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC)

Un contrat de prestation a été conclu le 29 décembre 2014 entre, d'une part, la société Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC) et, d'autre part, la Société. Il est précisé que Monsieur Gilles Avenard, qui sera nommé Directeur Général de la Société par l'Assemblée Générale des associés en date du 4 octobre 2021 qui se tiendra préalablement à la date d'approbation du prospectus est président et associé unique de GABC.

Le contrat consiste en la participation intellectuelle sur le plan scientifique et médical de GABC aux fins d'identifier et mettre en œuvre le développement du projet et des stratégies thérapeutiques par la Société, et y apporter son concours.

Le contrat a pris effet le 1^{er} janvier 2014 pour une durée d'un an et est renouvelable par tacite reconduction.

Il a ensuite fait l'objet :

- d'un premier avenant signé le 20 mars 2017, entré en vigueur le 1^{er} février 2017 comprenant (i) une rémunération mensuelle fixée à 12.500 euros hors taxes sur une base annuelle de 150.000 euros hors taxes et (ii) une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute fixée selon les conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration ;
- d'un deuxième avenant signé le 13 novembre 2018 précisant que Monsieur Gilles Avenard devra consacrer 80% de son temps à la Société ;
- d'un troisième avenant signé le 31 janvier 2019 entré en vigueur 1^{er} février 2019 modifiant les conditions de rémunération et prévoyant (i) une rémunération annuelle de 172.500 euros hors taxes et (ii) une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe annuelle selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration.

Ce contrat ne sera pas résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris et se poursuivra après cette date conformément à ses termes et conditions. Le contrat et ses avenants ont fait l'objet d'une approbation au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions réglementées dans les sociétés par actions simplifiées.

17.2 Contrat de prestations de services avec la société Ultrace Development Partner

Un contrat de prestation a été conclu le 24 novembre 2016, entre, d'une part, la société Ultrace Development Partner et, d'autre part, la Société. Monsieur Yannick Pletan est Directeur Général de Ultrace Development Partner. Il est précisé qu'il n'est pas actionnaire de la société Ultrace Development. Monsieur Yannick Pletan sera nommé directeur général délégué de la Société par l'Assemblée Générale des associés prévue le 4 octobre 2021 qui se tiendra préalablement à la date d'approbation du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

Par ce contrat, Monsieur Yannick Pletan s'est engagé à apporter sa participation intellectuelle, sur le plan médical et scientifique, afin de contribuer à la définition et la mise en œuvre de la stratégie de développement clinique du projet d'Acticor Biotech. Il s'est par ailleurs engagé à participer aux groupes de travail nécessaires au développement dudit projet, et à tout rendez-vous ou réunion pour présenter la stratégie de développement clinique d'Acticor Biotech.

Le contrat ayant expiré au 31 décembre 2017 mais ayant continué à s'appliquer conformément à ses termes et conditions, un avenant sera conclu préalablement à la date d'approbation du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, entre Ultrace Development Partner et la Société, afin de prolonger la validité de ce contrat rétroactivement à compter du 31 décembre 2017 et, à compter de la date de l'avenant, d'en fixer la durée à un an renouvelable par tacite reconduction.

En contrepartie de l'accomplissement des prestations précitées, M. Yannick Pletan facture la Société un montant de 1.600 € H.T. par journée de travail, sur la base de cinq jours par mois. La rémunération H.T perçue au titre de

ce contrat pour les exercices 2018, 2019, 2020 et au 30 juin 2021 s'élèvent respectivement à 215.600 euros, 176.800 euros, 259.200 euros et 141.600 euros.

Ce contrat ne sera pas résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris et se poursuivra après cette date conformément à ses termes et conditions. Le contrat n'a pas fait lors de sa conclusion l'objet d'une approbation au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions règlementées dans les sociétés par actions simplifiées¹²⁵. L'avenant de régularisation de ce contrat fera l'objet d'une approbation, au titre des conventions règlementées, dans le cadre de l'assemblée générale annuelle d'approbation des comptes de la Société pour l'exercice 2021.

17.3 Contrat de prestations de services avec l'association ARMESA

Un contrat de prestation a été conclu le 7 janvier 2016 entre d'une part l'association de recherche médicale ARMESA et d'autre part la Société. L'association ARMESA est représentée par son Président Monsieur Jean-Pierre Cazenave. Ledit contrat consiste en la réalisation d'un ou plusieurs programmes de recherches scientifique définis par avenants. Le montant facturé par ARMESA au titre de ce contrat s'est établi (i) à 22.550 euros hors taxes au titre de l'exercice 2020, (ii) à 22.500 euros hors taxes au titre de l'exercice 2019 et (iii) à 0 euros au titre de l'exercice 2018.

Ce contrat ne sera pas résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris et se poursuivra après cette date conformément à ses termes et conditions. Il a fait l'objet d'une approbation, au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions règlementées dans les sociétés par actions simplifiées, dans le cadre de l'assemblée générale annuelle d'approbation des comptes de la Société pour l'exercice 2016.

17.4 Contrat de prestations de services avec Monsieur Jean-Pierre Cazenave

Un contrat de prestation de services avait été conclu entre Monsieur Jean-Pierre Cazenave et la Société le 27 septembre 2016. Dans le cadre de contrat, M. Jean Pierre Cazenave s'engageait à :

- apporter sa participation intellectuelle sur le plan médical et scientifique pour contribuer à la définition et la mise en œuvre de la stratégie de développement clinique du projet de la Société, en particulier dans l'accident vasculaire cérébral ischémique ;
- participer au conseil scientifique de la Société ;
- participer aux groupes de travail nécessaires dans le cadre de ce développement et, le cas échéant, à tout rendez-vous ou réunion pour présenter la stratégie de développement clinique.

En contrepartie de l'accomplissement de ces prestations, Monsieur Jean Pierre Cazenave percevait une rémunération de 1.500€ par jour, avec un maximum de 10 jours de travail par an. Ce contrat a pris effet le 1^{er} septembre et était conclu pour une durée d'une année, reconductible. La rémunération perçue par Monsieur Cazenave au titre de ce contrat au cours des exercices 2018, 2019, 2020 et 2021 (au 30 juin 2021) s'élève respectivement à 6.000€ ; 10.500€ ; 15.000€ ; 7.500 €.

Ce contrat sera résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris. Il a fait l'objet d'une approbation, au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions règlementées dans les sociétés par actions simplifiées, dans le cadre de l'assemblée générale annuelle d'approbation des comptes de la Société pour l'exercice 2016.

17.5 Contrats conclus avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a

La Société a conclu les contrats suivants avec son actionnaire Mediolanum Farmaceutici S.p.a :

- un contrat de collaboration de recherche et de développement avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a entré en vigueur le 24 octobre 2016 ;

¹²⁵ Monsieur Yannick Pletan n'était pas président, dirigeant ou actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote de la Société supérieure à 10 % à la date de la conclusion du contrat.

- un contrat de rachat et d'investissement conclu le 3 juin 2021 et mettant fin à ce contrat de collaboration de recherche et de développement.

Ces deux contrats sont décrits plus en détail à la Section 20.3.1 du Document d'Enregistrement. Ils ne seront pas résiliés préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris et se poursuivront après cette date conformément à leurs termes et conditions. Il est précisé qu'aucun d'entre eux n'a fait l'objet d'une approbation au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions réglementées dans les sociétés par actions simplifiées¹²⁶.

Conformément au contrat de rachat et d'investissement conclu le 3 juin 2021, Mediolanum a pris certains engagements envers la Société notamment en matière de contrôle des transferts de titres. Ces engagements seront résiliés préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris. Aucun accord ou pacte portant sur la gouvernance de la Société et applicable à Mediolanum Farmaceuti ne sera en vigueur à cette date.

17.6 Contrat conclu avec CMS Medical Limited (CMS)

La Société a conclu un contrat de transfert d'actifs et de licence avec CMS Medical Limited (CMS) le 31 juillet 2018. Ce contrat est décrit plus en détail à la Section 20.2.1 du Document d'Enregistrement.

Il ne sera pas résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris et se poursuivra après cette date conformément à ses termes et conditions.

Ce contrat est intervenu en parallèle d'accords d'investissement conclus le 31 juillet 2018 par la Société avec les entités CMS Medical Venture Investment (HK) Limited (CMS Venture), une filiale de China Medical System Holdings Limited, et A&B (HK) Limited, en vertu desquels ces entités ont pris certains engagements envers la Société notamment en matière de contrôle des transferts de titres. Ces engagements seront résiliés préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris.

Il est précisé qu'aucun des contrats ci-dessus conclus avec CMS et A&B (HK) Limited n'a fait l'objet d'une approbation, au titre de l'article 227-10 du code de commerce applicable aux conventions réglementées dans les sociétés par actions simplifiées¹²⁷.

17.7 Rapports spéciaux des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre des exercices 2020, 2019 et 2018

¹²⁶ Mediolanum Farmaceutici S.p.a n'étant pas actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote de la Société supérieure à 10 % à la date de la conclusion de ces contrats.

¹²⁷ Ces entités n'étant pas actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote de la Société supérieure à 10 % à la date de la conclusion de ces contrats.

- Exercice 2020



Lison Chouraki Audit
 Société de commissariat aux comptes
 Membre de la Compagnie régionale de Paris
 3, rue Aristote de la Forge 75017 Paris
 +33 1 45 79 86 06
 www.lca-audit.fr

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS RÉGLEMENTÉS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

A l'assemblée générale

ACTICOR BIOTECH SAS
 Hôpital Bichat - INSERM U1148
 46 rue Henri Huchard
 75018 Paris

En notre qualité de commissaire 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 et les modalités essentielles 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 d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, en application de l'article 15 des statuts, il nous appartient de vous communiquer, le cas échéant, certaines informations 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 À L'APPROBATION DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 227-10 du code de commerce.

Société par Actions Simplifiée au capital de 10 000€ inscrite au Tableau de l'Ordre des Experts-Comptables de Paris et membre de la
 Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris
 RCS Paris B 512 150 467 – TVA intracommunautaire FR28512150467



CONVENTIONS DÉJÀ APPROUVÉES PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs

a) dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

Conformément aux dispositions statutaires de votre société, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

• **Contrat de prestation avec Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC)**

Aux termes d'un Contrat de prestation signé le 29 décembre 2014, la société GABC s'est engagée à apporter sa participation intellectuelle sur le plan scientifique et médical pour identifier et mettre en œuvre le développement du projet. Ce contrat, prenant effet au 1er janvier 2014, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction.

Un avenant à ce Contrat de prestation avait été signé le 20 mars 2017. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1er février 2017, la société GABC facturait mensuellement 12 500 euros hors taxes sur une base annuelle de 150 000 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle était également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration. Cet avenant au Contrat de prestation a été approuvé par le Comité d'administration du 16 février 2017.

Un second avenant à ce contrat de prestation a été signé le 13 novembre 2018. Les conditions financières fixées par le premier avenant sont inchangées, mais le second avenant précise que Monsieur Gilles Avenard consacrerait 80% de son temps à notre Société.

Un troisième avenant à ce contrat de prestation a été signé le 31 janvier 2019. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1er janvier 2019, la société GABC facture mensuellement 14 375 euros hors taxes sur une base annuelle de 172 500 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle est également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration. Cet avenant au Contrat de prestation a été approuvé par le Comité d'administration du 17 janvier 2019.

Le montant facturé par la société GABC au titre de ce contrat s'est établi à 205 748 euros hors taxes au 31 décembre 2020 y compris 27 600 euros hors taxes de prime au titre de l'exercice 2019 facturée en janvier 2020 (provisionnée dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2019). Par ailleurs, des honoraires additionnels de 34 500 euros hors taxes sont provisionnés à la clôture de l'exercice 2020 au titre de la rémunération variable de la société GABC.

La société GABC est représentée par Monsieur Gilles Avenard, Président de votre Société.



• **Convention de prestation de services avec l'association ARMESA**

Un contrat cadre de prestation de recherche avait été signé le 7 janvier 2016 entre l'ARMESA et votre Société. Selon les termes de ce contrat, votre Société confiait à l'ARMESA la réalisation d'un ou plusieurs programmes scientifiques définis dans des avenants au contrat cadre.

Ce contrat, autorisée par le Comité stratégique du 23 novembre 2015, prenant effet au 1er juillet 2017, était conclu pour une durée de deux ans renouvelables par avenant.

Un avenant n°1 à ce contrat cadre a été signé le 21 février 2019 entre l'ARMESA et votre Société. Selon les termes de cet avenant, votre Société a confié à l'ARMESA la réalisation du programme scientifique « Étude d'interaction pharmacologique du fragment d'anticorps ACT017 utilisé seul ou en combinaison avec l'héparine sur le temps de saignement chez la souris humanisée hGPVI » d'un montant total de 20 240 euros hors taxes.

Un avenant n°2 à ce contrat cadre a ensuite été signé le 26 avril 2019 entre l'ARMESA et votre Société, en remplacement de l'avenant n°1. Selon les termes de cet avenant, votre Société a confié à l'ARMESA la réalisation du programme scientifique « Études d'interactions pharmacologiques du fragment d'anticorps ACT017 utilisé seul ou en combinaison avec l'héparine et le rTPA sur le temps de saignement chez la souris humanisée hGPVI » d'un montant total de 45 100 euros hors taxes.

Le montant facturé par l'ARMESA au titre de ce contrat s'est établi à 22 550 euros hors taxes au titre de l'exercice écoulé, concernant une prestation de 2019 (provisionnée dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2019).

L'association ARMESA est représentée par Monsieur Jean-Pierre Cazenave, administrateur de votre Société.

• **Convention de prestation avec la société LORKA**

Un contrat de prestation de service a été conclu le 15 mai 2019 entre la société LORKA et votre Société.

Selon les termes de ce contrat, la société LORKA s'engage à apporter, par le biais de Monsieur Christophe Pasik, son expertise pour développer la stratégie de développement de votre Société.

En rémunération de sa prestation, la société LORKA facture 1 500 euros hors taxes par journée de travail sur la base d'un maximum de 10 journées de travail par an. Cette rémunération inclut tous les frais engagés par la société LORKA pour l'exécution de la prestation à l'exception des frais de déplacement qui feront l'objet de remboursement sous réserve de l'accord préalable de votre Société et sur présentation de justificatifs.

Il est précisé que toute prestation supplémentaire non comprise dans l'objet du présent contrat ne pourra être exécutée qu'à la condition que la société LORKA obtienne de la part de votre Société son accord préalable et écrit aussi bien sur la nature, que sur le prix des prestations envisagées.

Ce contrat, prenant effet au 1er janvier 2019, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'Administration du 15 mai 2019.



ACTICOR BIOTECH

Rapport du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Page 5

Le montant facturé par la société LORKA au titre de ce contrat s'est établi à 3 000 euros hors taxes au titre de l'exercice écoulé.

La société LORKA était représentée par Monsieur Christophe Pasik, Président du Conseil d'Administration de votre Société, jusqu'au 25 mars 2020.

Fait à Paris, le 17 février 2021

Le Commissaire aux comptes

LISON CHOURAKI AUDIT

Lison Dahan
Chouraki

Signature numérique
de Lison Dahan
Chouraki
Date : 2021.02.17
1744411 401007

Lison DAHAN CHOURAKI

- Exercice 2019



Lison Chouraki Audit
Société de commissariat aux comptes
Membre de la Compagnie régionale de Paris

3, rue Anatole de la Forge 75017 Paris
+33 1 45 79 86 06

www.lca-audit.fr

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Aux associés,

ACTICOR BIOTECH SAS
Hôpital Bichat - INSERM U1148
46 rue Henri Huchard
75018 Paris

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire 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 et les modalités essentielles 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, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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 intervenues au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article 19 des statuts, nous avons été avisés des conventions suivantes mentionnées à l'article L. 227-10 du code de commerce qui sont intervenues au cours de l'exercice écoulé :

- **Convention de prestation avec la société LORKA**

Un contrat de prestation de service a été conclu le 15 mai 2019 entre la société LORKA et votre Société.

Selon les termes de ce contrat, la société LORKA s'engage à apporter, par le biais de Monsieur Christophe Pasik, son expertise pour développer la stratégie de développement de votre Société.

Société par Actions Simplifiée au capital de 10 000€ inscrite au Tableau de l'Ordre des Experts-Comptables de Paris et membre de la
Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris
RCS Paris B 512 150 467 - TVA intracommunitaire FR28512150467

En rémunération de sa prestation, la société LORKA facture 1 500 euros hors taxes par journée de travail sur la base d'un maximum de 10 journées de travail par an. Cette rémunération inclut tous les frais engagés par la société LORKA pour l'exécution de la prestation à l'exception des frais de déplacement qui feront l'objet de remboursement sous réserve de l'accord préalable de votre Société et sur présentation de justificatifs.

Il est précisé que toute prestation supplémentaire non comprise dans l'objet du présent contrat ne pourra être exécutée qu'à la condition que la société LORKA obtienne de la part de votre Société son accord préalable et écrit aussi bien sur la nature, que sur le prix des prestations envisagées.

Ce contrat, prenant effet au 1^{er} janvier 2019, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction.

Cette convention a été autorisée par le Conseil d'Administration du 15 mai 2019.

Le montant facturé par la société LORKA au titre de ce contrat s'est établi à 7 500 euros hors taxes au titre de l'exercice écoulé.

La société LORKA est représentée par Monsieur Christophe Pasik, Président du Conseil d'Administration de notre Société.

• **Convention de prestation de services avec l'association ARMESA**

Un contrat cadre de prestation de recherche avait été signé le 7 janvier 2016 entre l'ARMESA et votre Société. Selon les termes de ce contrat, votre Société confiait à l'ARMESA la réalisation d'un ou plusieurs programmes scientifiques définis dans des avenants au contrat cadre.

Ce contrat, autorisée par le Comité stratégique du 23 novembre 2015, prenant effet au 1^{er} juillet 2017, était conclu pour une durée de deux ans renouvelables par avenant.

Un avenant n°1 à ce contrat cadre a été signé le 21 février 2019 entre l'ARMESA et votre Société. Selon les termes de cet avenant, votre Société a confié à l'ARMESA la réalisation du programme scientifique « Étude d'interaction pharmacologique du fragment d'anticorps ACT017 utilisé seul ou en combinaison avec l'héparine sur le temps de saignement chez la souris humanisée hGPVI » d'un montant total de 20 240 euros hors taxes.

Un avenant n°2 à ce contrat cadre a ensuite été signé le 26 avril 2019 entre l'ARMESA et votre Société, en remplacement de l'avenant n°1. Selon les termes de cet avenant, votre Société a confié à l'ARMESA la réalisation du programme scientifique « Études d'interactions pharmacologiques du fragment d'anticorps ACT017 utilisé seul ou en combinaison avec l'héparine et le rPA sur le temps de saignement chez la souris humanisée hGPVI » d'un montant total de 45 100 euros hors taxes.

Le montant facturé par l'ARMESA au titre de ce contrat s'est établi à 22 500 euros hors taxes au titre de l'exercice écoulé. La prestation ayant été intégralement réalisée, les honoraires restant à facturer, d'un montant de 22 500 euros hors taxes sont provisionnés dans un compte #604000 Etudes et recherche CIR à la clôture de l'exercice.

L'association ARMESA est représentée par Monsieur Jean-Pierre Cazenave, administrateur de votre Société.



• **Contrat de prestation avec Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC)**

Aux termes d'un Contrat de prestation signé le 29 décembre 2014, la société GABC s'est engagée à apporter sa participation intellectuelle sur le plan scientifique et médical pour identifier et mettre en œuvre le développement du projet. Ce contrat, prenant effet au 1er janvier 2014, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction.

Un avenant à ce Contrat de prestation avait été signé le 20 mars 2017. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1er février 2017, la société GABC facturait mensuellement 12 500 euros hors taxes sur une base annuelle de 150 000 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle était également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration. Cet avenant au Contrat de prestation a été approuvé par le Comité d'administration du 16 février 2017.

Un second avenant à ce contrat de prestation a été signé le 13 novembre 2018. Les conditions financières fixées par le premier avenant sont inchangées, mais le second avenant précise que Monsieur Gilles Avenard consacra 80% de son temps à votre Société.

Un troisième avenant à ce contrat de prestation a été signé le 31 janvier 2019. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1^{er} janvier 2019, la société GABC facture mensuellement 14 375 euros hors taxes sur une base annuelle de 172 500 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle est également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration. Cet avenant au Contrat de prestation a été approuvé par le Comité d'administration du 17 janvier 2019. Le montant facturé par la société GABC au titre de ce contrat s'est établi à 198 000 euros hors taxes au 31 décembre 2019 y compris 25 500 euros hors taxes de prime au titre de l'exercice 2018 facturée en janvier 2019 (provisionnée dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2018). Par ailleurs, des honoraires additionnels de 27 600 euros hors taxes sont provisionnés à la clôture de l'exercice 2019 au titre de la rémunération variable de la société GABC.

La société GABC est représentée par Monsieur Gilles Avenard, Président de votre Société.

Fait à Paris, le 12 mars 2020

Le commissaire aux comptes

LISON CHOURAKI AUDIT

Lison CHOURAKI

- Exercice 2018



Lison Chouraki Audit
Société de commissariat aux comptes
Membre de la Compagnie régionale de Paris
3, rue Anatole de la Forge 75017 Paris
+33 1 45 70 86 06
www/lca-audit.fr

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Aux associés,

ACTICOR BIOTECH SAS
Hôpital Bichat - INSERM U698
46 rue Henri Huchard
75018 Paris

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire 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 et les modalités essentielles 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.

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 m'ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du code de commerce.

Société par Actions Simplifiée au capital de 10 000€ inscrite au Tableau de l'Ordre des Experts-Comptables de Paris et membre de la
Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris
RCS Paris R 512 150 467 – TVA intracommunitaire FR28512150467



CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, se sont poursuivies au cours de l'exercice écoulé.

- **Contrat de prestation avec Gilles Avenard Biotech Consulting (GABC)**

Aux termes d'un Contrat de prestation signé le 29 décembre 2014, la société GABC s'est engagée à apporter sa participation intellectuelle sur le plan scientifique et médical pour identifier et mettre en œuvre le développement du projet. Ce contrat, prenant effet au 1er janvier 2014, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction.

Un avenant à ce Contrat de prestation avait été signé le 20 mars 2017. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1er février 2017, la société GABC facturait mensuellement 12 500 euros hors taxes sur une base annuelle de 150 000 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle était également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration. Cet avenant au Contrat de prestation a été approuvé par le Comité d'administration du 16 février 2017.

Un second avenant à ce contrat de prestation a été signé le 13 novembre 2018. Les conditions financières fixées par le premier avenant sont inchangées, mais le second avenant précise que Monsieur Gilles Avenard consacrera 80% de son temps à votre Société.

Le montant facturé par la société GABC au titre de ce contrat s'est établi à 162 967 euros hors taxes au 31 décembre 2018. Par ailleurs, des honoraires additionnels de 25 500 euros hors taxes sont provisionnés à la clôture de l'exercice 2018 au titre de la rémunération variable de la société GABC.

Un troisième avenant à Contrat de prestation a été signé le 31 janvier 2019. En contrepartie de l'accomplissement de sa prestation et à partir du 1er février 2019, la société GABC facturera mensuellement 14 375 euros hors taxes sur une base annuelle de 172 500 euros hors taxes. Une rémunération variable représentant 20% de la rémunération fixe brute annuelle est également prévue selon des conditions et modalités définies par le Conseil d'Administration.

La société GABC est représentée par Monsieur Gilles Avenard, Président de votre Société.

- **Convention de prestation de services avec l'association ARMESA**

Un contrat de prestation de recherche a été signé le 7 janvier 2016 avec l'ARMESA au terme duquel votre Société a confié à l'ARMESA la réalisation d'un programme scientifique pour un coût de 53 691 euros.

Cette convention avait été autorisée par le Comité stratégique du 23 novembre 2015.

Aucun montant n'a été facturé par l'ARMESA au titre de ce contrat au 31 décembre 2018.

L'association ARMESA est représentée par Monsieur Jean-Pierre Cazenave, administrateur de votre Société.



ACTICOR BIOTECH SAS

Rapport du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Page 4

- **Convention de prestation de services avec Monsieur Jean-Pierre Cazenave**

Un contrat de prestation avait été conclu le 27 septembre 2016 entre votre Société et Monsieur Jean-Pierre Cazenave, aux termes duquel Monsieur Jean-Pierre Cazenave s'engage à apporter sa participation intellectuelle sur le plan médical et scientifique pour contribuer à la définition et la mise en œuvre de la stratégie de développement clinique, en particulier dans l'accident vasculaire cérébral ischémique. Ce contrat, prenant effet au 1^{er} septembre 2016, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction. En rémunération de sa prestation, Monsieur Jean-Pierre Cazenave facture un montant de 1 500 euros hors taxes par jour de travail sur la base d'un maximum de 10 journées de travail par an.

Cette convention avait été autorisée par le Comité stratégique du 12 septembre 2016.

Le montant facturé par Monsieur Jean-Pierre Cazenave au titre de ce contrat s'est établi à 6 000 euros hors taxes au 31 décembre 2018.

Monsieur Jean-Pierre Cazenave est administrateur de votre Société.

- **Contrat de prestation avec Madame Martine Jandrot Perrus**

Aux termes d'un Contrat de prestation signé le 26 janvier 2015, Madame Martine Jandrot Perrus s'engage à apporter sa participation intellectuelle sur le plan scientifique pour le développement du projet.

En rémunération de sa prestation, Madame Martine Jandrot Perrus facture 2 à 3 journées de travail par mois au taux journalier de 800 euros hors taxes, soit 1 600 à 2 400 euros hors taxes par mois. Cette rémunération inclut les frais engagés par Madame Martine Jandrot Perrus pour l'exécution de sa prestation, hors frais de déplacement faisant l'objet de remboursement par la société.

Ce contrat, prenant effet au 1^{er} janvier 2015, est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction.

Cette convention avait été autorisée par le Comité stratégique du 20 janvier 2015.

Le montant facturé par Madame Martine Jandrot Perrus au titre de ce contrat s'est établi à 23 800 euros hors taxes au 31 décembre 2018.

Madame Martine Jandrot Perrus a démissionné de son poste d'administrateur lors du conseil d'administration du 13 novembre 2018.

Fait à Paris, le 15 mai 2019

Le commissaire aux comptes

LISON CHOURAKI AUDIT

Lison CHOURAKI

18 INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEURS

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 et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté à la section 8 du Document d'enregistrement.

18.1 Informations financières historiques

18.1.1 Etats financiers individuels au 31 décembre 2018 et états financiers consolidés établis en normes IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020

1. COMPTES INDIVIDUELS AU 31 DECEMBRE 2018 ET COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2019 ET 2020 ÉTABLIS SELON LES NORMES IFRS

1.1. ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

1.1.1. Actif

(En K€)	Notes	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018	01/01/2018
ACTIF					
Actifs non-courants					
Immobilisations incorporelles	2.3.1	713	713		
Immobilisations corporelles	2.3.2	86	75	77	30
Droits d'utilisation	2.3.2	95	153	209	
Autres actifs financiers	2.4	5	5	4	7
Total des actifs non-courants		899	946	290	36
Actifs courants					
Clients et autres débiteurs	2.5	551	602	542	1 830
Créances d'impôt	2.5	1 380	782	224	126
Autres actifs courants		603	189	161	6
Disponibilités	2.6	7 587	12 883	10 190	80
Total des actifs courants		10 120	14 456	11 116	2 042
TOTAL DE L'ACTIF		11 019	15 402	11 406	2 078

1.1.2. Passif

(En KC)	Notes	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018	01/01/2018
PASSIF					
Capitaux propres					
Capital	2.7	318	318	249	108
Primes liées au capital		11 639	27 397	19 872	3 878
Autres réserves		917	610	355	223
Report à nouveau		(3 507)	(14 239)	(8 250)	(3 129)
Résultat de l'exercice		(7 651)	(5 053)	(5 989)	(5 121)
Total des capitaux propres		1 717	9 033	6 237	- 4 042
Passifs non-courants					
Emprunts et dettes financières	2.9	2 400	1 030	1 052	1 461
Engagements envers le personnel	2.10	94	47	14	8
Autres provisions	2.11	426	130	-	-
Total des passifs non-courants		2 921	1 207	1 066	1 469
Passifs courants					
Emprunts et concours bancaires (part à moins d'un an)	2.9	162	106	147	104
Fournisseurs et autres créditeurs	2.12	2 970	1 805	565	1 297
Autres passifs courants	2.13	3 250	3 250	3 391	3 250
Total des passifs courants		6 382	5 162	4 103	4 650
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		11 019	15 402	11 405	2 078

1.2. ETAT DU RESULTAT GLOBAL

1.2.1. Compte de résultat

(En K€)	Notes	Au 31 décembre		
		2020	2019	2018
Revenus issus des contrats avec les clients	2.13			50
Frais de recherche et développement, net	2.14.1	(5 770)	(3 603)	(4 091)
Frais généraux et administratifs, net	2.14.2	(1 483)	(1 286)	(1 758)
Charges liées au paiements en actions	2.8	(323)	(276)	(34)
Autres produits et charges opérationnels		(0)	0	(0)
Marge brute				
Résultat opérationnel		(7 576)	(5 164)	(5 832)
Produits financiers	2.16	6	0	0
Charges financières	2.16	(81)	(89)	(157)
Résultat courant avant impôt		(7 651)	(5 253)	(5 989)
Impôt sur les sociétés	2.17		200	
Résultat net		(7 651)	(5 053)	(5 989)

		Au 31 décembre		
		2020	2019	2018
Résultat de base par action (€ / action)	2.18	(24,06)	(19,29)	(39,02)
Résultat dilué par action (€ / action)	2.18	(24,06)	(19,29)	(39,02)

1.2.2. Etat du résultat global

(En K€)	Au 31 décembre		
	2020	2019	2018
Résultat net	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Autres éléments du résultat global			
Ecarts actuariels sur les régimes à prestations définies	(16)	(21)	(0)
Impôts sur les éléments qui ne seront pas reclassés en résultat net	0	0	0
Total des éléments qui ne seront pas reclassés en résultat net	(16)	(21)	(0)
<i>Eléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net</i>			
Total des éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net			
Autres éléments du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(16)	(21)	(0)
Résultat global	(7 667)	(5 074)	(5 989)

1.3. ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

(En K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Résultats non distribués	Total	Total Capitaux propres
Au 01 janvier 2018	108	3 878	223	(8 250)	(4 042)	(4 042)
Opérations sur le capital	141	15 994			16 135	16 135
Résultat de la période N				(5 989)	(5 989)	(5 989)
Emprunt Obligataire Convertible			99		99	99
Paie ments en actions			34		34	34
Ecart s actuariels			(0)		(0)	(0)
Au 31 décembre 2018	249	19 872	355	(14 239)	6 237	6 237
Opérations sur le capital	69	7 525			7 594	7 594
Résultat de la période N				(5 053)	(5 053)	(5 053)
Paie ments en actions			276		276	276
Ecart s actuariels			(21)		(21)	(21)
Au 31 décembre 2019	318	27 397	610	(19 292)	9 033	9 033
Opérations sur le capital		28			28	28
Résultat de la période N				(7 651)	(7 651)	(7 651)
Paie ments en actions			323		323	323
Ecart s actuariels			(16)		(16)	(16)
Autres mouvements*		(15 785)		15 785		
Au 31 décembre 2020	318	11 639	917	(11 158)	1 717	1 717

*Autres mouvements

La ligne « autres mouvements » au 31 décembre 2020, correspond à l'imputation du report déficitaire (pertes cumulées) du groupe Acticor sur la prime d'émission, à hauteur de 15 785K€.

1.4. TABLEAUX DE FLUX DE TRESORERIE

(En K€)	AU 31 DECEMBRE			
	Notes	2020	2019	2018
Résultat net total consolidé		(7 651)	(5 053)	(5 989)
Ajustements :				
Elim. des amortissements et provisions		140	502	158
Elim. des résultats de cession et des pertes et profits de dilution		2	0	4
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	2.8	323	276	34
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		(7 186)	(4 275)	(5 792)
Elim. de la charge (produit) d'impôt		0	(200)	(0)
Elim. du coût de l'endettement financier net		(44)	39	1
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt		(7 230)	(4 436)	(5 791)
Incidence de la variation des créances		(362)	(87)	1 134
Incidence de la variation des dettes fournisseurs		1 165	1 090	(590)
Variation créance de CIR		(312)	(842)	(228)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		(6 740)	(4 276)	(5 475)
Incidence des variations de périmètre		0	344	0
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	2.3	(53)	(17)	(58)
Variation des prêts et avances consentis		0	(1)	3
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement		(53)	326	(55)
Augmentation de capital	2.7	28	6 744	14 000
Emission d'emprunts	2.9	1 521	0	1 741
Remboursement d'emprunts	2.9	(50)	(100)	(100)
Intérêts financiers nets versés		0	0	0
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		1 498	6 644	15 641
Variation de la trésorerie		(5 294)	2 694	10 111
Trésorerie d'ouverture		12 882	10 188	76
Trésorerie de clôture	2.6	7 587	12 882	10 188

2. NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

2.1. ACTIVITE ET EVENEMENTS SIGNIFICATIFS

2.1.1. La société et son activité

Fondée en 2013, Acticor Biotech est une SAS, dont le siège social est situé Hôpital Bichat - INSERM U1148 - 46 rue Henri Huchard - 75018 Paris.

Acticor Biotech est une société biotechnologique, spin-off de l'INSERM qui développe Glenzocimab, un fragment d'anticorps monoclonal (FAB) « first-in-class » dans le traitement d'urgence de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique. Le candidat médicament est actuellement en étude clinique de phase 2 en Europe.

La Société mène également un essai clinique de phase 2 en France et au Brésil dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire (SDRA) chez les patients infectés par le COVID-19.

2.1.2. Evènements significatifs des exercices présentés

Exercice 2018

- Avril 2018 : Une augmentation de capital de 798K€ par la conversion de 13 636 obligations convertibles en 12 174 ABSA a été réalisée.
- Juillet 2018 : la Société a signé en juillet 2018 avec CMS Medical Limited (CMS) un contrat de transfert d'actifs et de licence portant sur Glenzocimab dans toutes ses indications pour l'ensemble des pays asiatiques à l'exception du Japon et de l'Inde au titre duquel la Société a perçu en 2018 50K€ correspondant à un up-front. La Société percevra ensuite des paiements d'étape de l'ordre de quelques dizaines de millions d'euros lorsque le chiffre d'affaires atteindra respectivement 100M€ et 500M€ ainsi que des royalties de l'ordre de quelques pourcents sur le chiffre d'affaires. La société est également en charge de fournir le produit à CMS.
- Aout 2018 : la Société a réalisé une augmentation de capital en numéraire d'un montant de 8 000 K€ par émission de 59 260 actions ordinaires nouvelles ;
- Octobre 2018 : Une nouvelle augmentation de capital de 1 336K€ par la conversion de 15 849 obligations convertibles en 15 187 ABSA a été effectuée.
- Novembre 2018 : la Société a réalisé une augmentation de capital en numéraire d'un montant de 6 000 K€ par émission de 54 546 actions de préférence nouvelles ;
- Sur le plan clinique, la Société a finalisé la phase 1 clinique de première administration de Glenzocimab à des volontaires sains avec succès, ce qui lui a permis d'envisager les essais cliniques chez des patients à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral ischémique.
- Le protocole d'essai clinique dans l'AVC de phase 1b/2a a été finalisé au cours de l'année et les premières demandes d'autorisation d'essai ont été déposées auprès des autorités nationales à la fin du 3ème trimestre et au 4ème trimestre ;

Exercice 2019

- Octobre 2019 : La Société a effectué l'acquisition par voie d'apports en nature de 100% des actions de la société AVCare pour un montant de 850 000 euros. AVCare est une start-up de diagnostic, créée par le Pr. Serge Timsit et Jean-Marc Herbert et financée par la SATT Ouest Valorisation et GO Capital, qui développe un biomarqueur sanguin dans l'AVC. La Société et la SATT Ouest Valorisation ont conclu un accord de sous-licence octroyant à la Société les droits mondiaux de développer et d'exploiter le biomarqueur dans l'AVC ; Cette acquisition a conduit à une augmentation de capital par apport en nature d'un montant de 850K€ (dont 842K€ de prime d'émission), par émission de 7 726 actions. Au regard des normes IFRS l'acquisition a été considéré comme une acquisition d'actif (Cf. note 2.3.1)
- Octobre 2019 : la Société a réalisé une augmentation de capital en numéraire d'un montant de 6 716 K€ par émission de 61 059 actions de préférence nouvelles ;

- La Société est partenaire du consortium BOOSTER, Lauréat de la 4ème vague de projets Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU) piloté par l'Agence Nationale de la Recherche. Dans ce contexte, la Société participera à un essai clinique multicentrique de phase II incluant près de 300 patients présentant un AVC et éligibles pour la thrombectomie mécanique.

Exercice 2020

- Novembre 2020 : En 2020, la Société a démarré un essai clinique de phase 2 en France et au Brésil dans le traitement des formes sévères de Covid19.

2.2. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES

2.2.1. Principes appliqués à la préparation des états financiers

Date de Première application des IFRS

Les comptes présentés ci-dessous ont été préparés en application de la norme IFRS 1 « Première adoption des Normes Internationales d'information financière ».

Ces états financiers consolidés couvrant les exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019 et individuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, sont donc les premiers états financiers de la Société/du Groupe établis conformément aux normes IFRS. Ainsi, la norme IFRS 1, Première application des Normes internationales d'information financière, a été appliquée à compter du 1er janvier 2018, date de transition aux IFRS et donc du bilan d'ouverture.

Les présents états financiers ont été arrêtés par le Président le 21 septembre 2021.

Base de préparation des états financiers

Les états financiers pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont des comptes individuels établis selon le référentiel IFRS.

Les états financiers pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020 sont des comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS.

Les états financiers du Groupe ont été établis conformément aux normes internationales d'information financière (IFRS) publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB), telles qu'adoptées par l'Union européenne à la date de préparation des états financiers.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne, intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS) et les interprétations des comités d'interprétation (IFRS Interpretations Committee, ou IFRS IC, et Standing Interpretations Committee, ou SIC).

Les états financiers du Groupe sont établis en milliers d'euros.

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société sont décrits ci-après.

Continuité d'exploitation

Acticor est une société qui est concentrée sur l'invention et le développement de nouveaux traitements. La position déficitaire au cours des périodes présentées n'est pas inhabituelle pour une société de ce stade de développement.

La Société a réussi à financer ses activités jusqu'à ce jour principalement au moyen de levée de fonds successives en capital ou via des obligations convertibles.

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenu à la clôture des exercices 2018 et 2019 par le Président compte tenu des données prévisionnelles et de la capacité financière de la Société.

A la date d'arrêté des présents comptes, le Président estime que la Société sera en mesure de couvrir les besoins de financement des opérations pour les 12 prochains mois sur la base des éléments suivants :

- Niveau de la trésorerie et équivalents de trésorerie (y compris concours bancaires courants) nette au 31 décembre 2020 qui s'élève à 7 587 k€ ;
- Encaissement reçu en février 2021 de l'avance remboursable et la subvention du concours iNov pour un montant de 200 K€ ;
- Emission de l'emprunt obligataire convertible en actions intervenue en mars 2021 pour un montant de 1 895K€ ;
- Augmentation de capital d'un montant de 5 M€ intervenue en juin 2021 ;
- Encaissement en aout 2021 du crédit impôt recherche 2020 pour un montant de 1 390 K€ ;
- Encaissement en septembre 2021 de la seconde tranche d'avance remboursable et de subvention du concours iNov pour un montant de 626 K€ ;
- Emission et souscription d'obligations simples lors de l'assemblée générale du 10 septembre 2021 pour un montant de 5 940 K€ ;
- Prévisions de consommation de trésorerie par l'activité de la société sur l'année 2021 et sur l'année 2022.

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Président au regard des données et hypothèses présentées ci-dessus. En outre, la Société a la capacité à réduire si besoin ses dépenses opérationnelles variables.

Au-delà de son horizon de liquidité, la Société aura besoin de fonds supplémentaires. Des mesures sont déjà mises en œuvre par la direction pour rechercher des financements complémentaires.

Cela pourrait inclure des levées de fonds supplémentaires auprès des investisseurs actuels, des nouveaux investisseurs et/ou la conclusion de partenariat ou opération stratégique.

Méthodes comptables

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers, notamment dans le cadre de l'évaluation de la charge de paiement fondé sur des actions et également sur la provision d'engagement de retraite. Ces hypothèses et estimations, qui sont établies sur la base d'informations ou situations existant à la date d'établissement des comptes, peuvent se révéler, dans le futur, différentes de la réalité. Le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif.

En application de la norme IFRS 1 (voir note 2.25), ces états financiers ont été établis conformément aux normes IFRS au 31 décembre 2020, qui s'appliquent à toutes les périodes présentées à compter de la date de transition au 1er janvier 2018, y compris l'application d'IFRS 15 (Produits des contrats conclus avec des clients), d'IFRS 16 (Contrats de location) et d'IFRS 9 (Instruments financiers).

La norme IFRS 1 prévoit des exceptions à l'application rétrospective des normes IFRS à la date de transition ; celles retenues par la Société sont les suivantes :

- Concernant IAS 19 « Avantages au personnel », il a été choisi de comptabiliser en capitaux propres tous les écarts actuariels cumulés à la date de transition aux IFRS.
- Concernant IFRS 16 « Contrats de location », la Société a comptabilisé ses passifs locatifs et ses actifs au titre du droits d'utilisation en appliquant l'approche suivante à tous ses contrats de location :
 - Evaluation du passif locatif à la date de transition aux IFRS à la valeur actualisée des paiements de loyers restants, déterminée à l'aide de son taux d'emprunt marginal à la date de transition aux IFRS ;

- Evaluation de l'actif comptabilisé au titre du droit d'utilisation à la date de transition aux IFRS selon le montant du passif locatif, ajusté du montant des loyers payés d'avance ou à payer qui étaient comptabilisés dans l'état de la situation financière relativement à ces contrats de location immédiatement avant la date de transition aux IFRS ;
- Concernant IAS 16 et IAS 38, les immobilisations corporelles et incorporelles sont comptabilisées au coût amorti, sans faire l'objet de réévaluation.

Le Groupe n'a pas appliqué les principaux amendements et interprétations suivants qui ne sont pas d'application obligatoire au 31 décembre 2020 :

- Modification des références au cadre conceptuel : 1er janvier 2020
- Réforme des taux d'intérêt de référence - Phase 2 (amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 7) : 1er janvier 2021
- Amendements à IAS 16 : biens, installations et équipements - Produits avant utilisation prévue 1er janvier 2022
- Amendement à IFRS 16 : Covid 19 - Concessions de loyers connexes : 1er janvier 2020
- Amendements à IAS 37 : contrats onéreux - Coût de l'exécution d'un contrat : 1er janvier 2022
- Améliorations annuelles 2018-2020 : 1er janvier 2022
- Amendements à IAS 1 : classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants : 1er janvier 2023
- Amendements à IAS 1 : informations sur les principes comptables : 1er janvier 2023
- Amendements à IAS 8 : définition des estimations comptables : 1er janvier 2023 (pas encore adopté par l'UE).

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers.

2.2.2. Méthodes de consolidation

Les comptes relatifs aux exercices clos au 31 décembre 2019 et 2020 sont des comptes consolidés.

Périmètre

Les filiales sont toutes les entités pour lesquelles la Société a le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles, pouvoir s'accompagnant généralement de la détention de plus de la moitié des droits de vote. Les filiales sont consolidées par intégration globale à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.

Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles de la Société.

Le périmètre de consolidation des états financiers consolidés de la société Acticor comprend Acticor et sa filiale AVCare (l'ensemble désigné comme "le Groupe").

- Acticor Biotech la société consolidante et,
- AVCare, a été immatriculée et a commencé son activité en octobre 2019. Une opération de transmission universelle de patrimoine a été réalisée en juin 2020. Pour rappel, l'acquisition de la société AVCare a été considérée comme un asset deal décrit en page 14.

Les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont des comptes individuels retraités selon le référentiel IFRS.

Utilisation de jugements et estimations

Dans le cadre de la préparation des états financiers conformément aux IFRS, le Groupe a procédé à des jugements et estimations qui pourraient influencer sur les montants présentés au titre des actifs et passifs à la date d'établissement des comptes, et sur les montants présentés au titre des produits et charges de la période.

Ces estimations sont faites par la direction du Groupe sur la base de l'hypothèse de continuité d'exploitation en fonction des informations disponibles au moment où ces jugements et estimations ont été formulés. Ces estimations sont évaluées de façon continue et se fondent sur l'expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent la base d'appréciation de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles sont fondées évoluent ou à la suite de nouvelles informations. Les résultats réels peuvent sensiblement différer de ces estimations si les hypothèses ou les conditions venaient à changer.

Les estimations ou jugements significatifs formulés par le Groupe portent notamment sur les éléments suivants :

- Evaluation des options de souscription d'actions et des bons de participation attribués à des salariés, dirigeants et prestataires externes : la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions repose sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options prenant en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions, la volatilité attendue de la valeur de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2. Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 2.8.
- Les régimes à prestations définies sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements en fin de période, déduction faite de la juste valeur des actifs du régime. Cette évaluation est déterminée en utilisant la méthode des unités de crédits projetés tenant compte du taux de rotation des effectifs, de la probabilité de mortalité et d'hypothèses actuarielles basées sur des estimations de la direction. Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 2.10.

2.3. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES ET CORPORELLES

2.3.1. Immobilisations incorporelles

Principes comptables

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition ou de production. Les subventions reçues au titre des dépenses immobilisables sont portées en déduction du coût de revient.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- ❖ Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
- ❖ Intention de la Société d'achever le projet et de le mettre en service,
- ❖ Capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- ❖ Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- ❖ Disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- ❖ Évaluation fiable des dépenses de développement.

En raison des risques et incertitudes inhérents au processus de R&D, les six critères de capitalisation des dépenses ne sont pas considérés comme satisfaisants. La société comptabilise jusqu'à nouvel ordre, l'ensemble de ses dépenses de R&D en charges.

Contrat de sous-licence du brevet SATT

La société a acquis en date du 25 octobre 2019 la société AVCare, société financée par la SATT Ouest Valorisation et Go Capital. AVCare avait conclu un contrat de sous licence de brevet avec la SATT Ouest Valorisation.

L'acquisition de la société AVCare ne répondait pas aux critères d'IFRS 3 « Regroupement d'entreprises » mais à une acquisition d'actifs selon IAS 38. Elle a conduit à comptabiliser un actif incorporel en cours, pour un montant de 713K€ relatif au contrat de sous-licence des brevets et un impôt différé passif pour 200K€. Cette immobilisation sera mise en service au moment de la commercialisation du biomarqueur par Acticor Biotech.

Les immobilisations à durée d'utilité indéterminée ou non encore amorties font l'objet d'un test de dépréciation annuel. (Voir note 2.3.3)

Les immobilisations incorporelles s'analysent comme suit :

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Brevets, licences et marques	713			713
Total brut des immobilisations incorporelles en cours	713	-	-	713

(En K€)	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Brevets, licences et marques		713		713
Total brut des immobilisations incorporelles en cours	-	713	-	713

2.3.2. Immobilisations corporelles et droits d'utilisation

Immobilisations corporelles

Principes comptables

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. Le coût comprend les dépenses directement attribuables à l'acquisition de l'actif. Les amortissements sont comptabilisés en charges selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs.

Les durées et méthodes d'amortissement appliquées sont les suivantes :

Eléments	Type d'amortissement	Durée d'amortissement
Aménagements locatifs	Linéaire	3-5 ans
Matériel et outillage	Linéaire	5 ans
Matériel de bureau et informatique	Linéaire	3 ans

Mobilier de bureau	Linéaire	3 à 5 ans
--------------------	----------	-----------

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus et, le cas échéant, ajustés à chaque clôture. Les profits et pertes sur cession d'immobilisations corporelles sont déterminés en comparant le produit de cession avec la valeur comptable de l'immobilisation et sont comptabilisés pour leur valeur nette, dans les « autres produits et charges opérationnelles » du compte de résultat.

Droits d'utilisation

Principes comptables

Identification d'un contrat de location

Les contrats de location, tels que définis par la norme IFRS 16 « Contrats de location », sont comptabilisés dans les états financiers établis selon les normes IFRS, ce qui conduit à la comptabilisation de :

- Un actif représentant le droit d'utilisation de l'actif loué durant la période de location du contrat « droit d'utilisation » ;
- Un passif relatif aux obligations de paiement des « dettes de loyer ».

Evaluation de l'actif lié au droit d'utilisation

A la date d'effet, l'actif lié au droit d'utilisation est évalué à son coût et comprend :

- Le montant de l'évaluation initiale du passif locatif, auquel sont ajoutés, si applicable, le montant des loyers versés à la date de prise d'effet ou avant cette date, moins toutes les sommes incitatives à la location reçues ;
- Le cas échéant, les coûts directs initiaux encourus par le preneur pour la conclusion du contrat. Il s'agit des coûts supplémentaires qui n'auraient pas été engagés si le contrat n'avait pas été conclu ;
- Une estimation des coûts que le preneur devra engager lors du démantèlement et de l'enlèvement de l'actif sous-jacent selon les termes du contrat.

Pour les comptabilisations ultérieures, l'actif lié au droit d'utilisation doit être amorti sur la durée de vie utile de l'actif sous-jacent.

Evaluation du passif de location

A la date d'effet, le passif locatif est comptabilisé pour un montant égal à la valeur actualisée du montant des loyers sur la durée du contrat. Les montants impliqués dans l'évaluation du passif locatif sont les suivants :

- Les paiements fixes (y compris en substance ; ce qui signifie que même s'ils sont de forme variable, en substance ils sont inévitables) ;
- Les paiements de loyers variables qui sont fonction d'un indice ou d'un taux évalué au moyen de l'indice ou du taux en vigueur à la date de prise d'effet ; sommes que le preneur devrait payer au titre de la valeur résiduelle des garanties données ;
- Les pénalités exigées en cas de résiliation anticipée du contrat de location, si la durée du contrat de location prend en compte l'exercice par le preneur de l'option de résiliation anticipée du contrat de location.

Le passif locatif est ensuite évalué selon un processus similaire à la méthode du coût amorti en utilisant le taux d'actualisation :

- Le passif est augmenté des intérêts courus résultant de l'actualisation du passif locatif, au début de la période de location ;
- Déduction faite des paiements effectués.

Les intérêts débiteurs de la période ainsi que les paiements variables, non pris en compte dans l'évaluation initiale du passif locatif et encourus au cours de la période concernée, sont comptabilisés en tant que coûts.

En outre, l'obligation locative peut être réévaluée dans les situations suivantes :

- Changement de la durée du contrat de location, modification liée à l'évaluation de la nature raisonnablement certaine (ou non) de l'exercice d'une option,
- Réévaluation liée aux garanties de valeur résiduelle,
- Ajustement des taux et des indices en fonction duquel les loyers sont calculés lors des ajustements de loyer.

Concessions de loyer en lien avec le Covid-19

Le 28 mai 2020, l'IASB a émis un amendement à IFRS 16 : "Concessions de loyer en lien avec le Covid-19". L'amendement, qui est applicable au 1er juin 2020, permet aux locataires de ne pas comptabiliser les concessions de loyer comme des modifications de contrats si celles-ci sont directement liées au Covid-19 et remplissent certaines conditions.

Cette mesure de simplification n'a été appliquée par le Groupe.

Principaux contrats applicables

Sur la base de son analyse, le Groupe a identifié des contrats de location, répondant aux critères de la norme, concernant un bail commercial et du matériel de bureau.

Aux fins de IFRS 16, la durée du contrat de location reflète l'attente raisonnable du Groupe quant à la période au cours de laquelle l'actif sous-jacent sera utilisé.

Le taux d'actualisation utilisé pour calculer la dette locative est déterminé, pour chaque actif, en fonction du taux d'emprunt marginal à la date de signature de la dette. Le taux d'emprunt marginal est le taux d'intérêt qu'un preneur devrait payer pour emprunter sur une durée similaire, et avec une garantie similaire, les fonds nécessaires pour obtenir un actif de valeur similaire au droit d'utilisation de l'actif dans un environnement économique similaire. Les charges locatives liées aux contrats de location à court terme et de faible valeur restent classées en tant que charges de location dans les charges d'exploitation et sont immatérielles.

Le taux d'actualisation retenu pour l'évaluation des contrats de location est de 2%.

Par ailleurs, en application de la norme, les contrats ne dépassant pas 12 mois, et ceux dont l'actif loué a une valeur inférieure à 5K€ ont été comptabilisés en charge.

Détail des immobilisations corporelles :

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée au compte de résultat en frais généraux et administratifs :

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Installations tech, matériel & outillage	34			34
Matériel de bureau	13	5		18
Matériel informatique	35	16		51
Droit d'utilisation	223		(6)	217
Autres immobilisations corporelles	32	33		65
Total brut des immobilisations corporelles	338	53	(6)	385
Amt/Dép. Matériel de bureau	(2)	(2)		(4)
Amt/Dép. Matériel informatique	(13)	(12)		(25)
Amt/Dép. install tech, matériel & outil.	(20)	(7)		(27)
Amt/Dép. autres immobilisations corp.	(5)	(22)		(27)
Amt/Dép. droit d'utilisation	(70)	(56)	4	(122)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(109)	(99)	4	(204)
Total net des immobilisations corporelles	228	(46)	(2)	181

(En K€)	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Installations tech, matériel & outillage	34			34
Matériel de bureau	13	1		13
Matériel informatique	19	17		35
Droit d'utilisation	223			223
Autres immobilisations corporelles	32	0		32
Total brut des immobilisations corporelles	320	17	0	338
Amt/Dép. Matériel de bureau	(0)	(2)		(2)
Amt/Dép. Matériel informatique	(6)	(7)		(13)
Amt/Dép. install tech, matériel & outil.	(13)	(7)		(20)
Amt/Dép. autres immobilisations corp.	(1)	(4)		(5)
Amt/Dép. droit d'utilisation	(14)	(56)		(70)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(34)	(75)	0	(109)
Total net des immobilisations corporelles	286	(58)	0	228

(En K€)	01/01/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2018
Installations tech, matériel & outillage	34			34
Matériel de bureau		13		13
Matériel informatique	6	13		19
Droit d'utilisation		223		223
Autres immobilisations corporelles		32		32
Total brut des immobilisations corporelles	40	280	0	320
Amt/Dép. Matériel de bureau		(0)		(0)
Amt/Dép. Matériel informatique	(4)	(3)		(6)
Amt/Dép. install tech, matériel & outil.	(6)	(7)		(13)
Amt/Dép. autres immobilisations corp.		(1)		(1)
Amt/Dép. droit d'utilisation		(14)		(14)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(10)	(24)	0	(34)
Total net des immobilisations corporelles	30	257	0	286

2.3.3. Perte de valeurs des immobilisations incorporelles et corporelles

Principe comptable

Les immobilisations non encore amorties font l'objet d'un test de dépréciation annuel.

Les immobilisations en cours d'amortissement sont quant à elles soumises à un test de dépréciation dès lorsqu'il existe un indice interne ou externe indiquant qu'elles aient pu subir une perte de valeur.

Une perte de valeur est comptabilisée lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif est sa juste valeur diminuée des coûts de cession, ou sa valeur d'utilité si celle-ci est supérieure.

Principales hypothèses retenues pour estimer les valeurs d'utilités des immobilisations incorporelles et corporelles.

A la fin de chaque période de présentation de l'information financière, Acticor Biotech revoit les valeurs comptables de ses immobilisations corporelles et incorporelles afin de déterminer s'il existe une quelconque indication que ces actifs ont subi une perte de valeur. Si une telle indication existe, la valeur recouvrable de l'actif est estimée en vue de déterminer le montant de la perte de valeur (le cas échéant). S'il n'est pas possible d'estimer la valeur recouvrable de l'actif pris individuellement, Acticor Biotech évalue la valeur recouvrable de l'unité génératrice de trésorerie à laquelle l'actif appartient.

Les immobilisations incorporelles qui ne sont pas encore prêtes à être mises en service sont soumises à un test de dépréciation au moins une fois par année et chaque fois qu'il y a une indication que l'actif peut s'être déprécié.

Le test dépréciation réalisé sur l'actif incorporel issu de l'acquisition de la société AVCare réalisé aux clôtures 2019 et 2020 n'a pas mis en évidence d'indices de perte de valeur.

Les principales hypothèses retenues pour ce test sont les suivantes :

Hypothèses retenues	2020
Taux d'actualisation	15%
Taux de croissance long terme	1%

La projection des flux de trésorerie a été limité à 18,5 années correspondant à la durée de vie du brevet.

Le test d'impairment repose sur l'hypothèse du développement réussi du biomarqueur.

Analyse de sensibilité

Pour l'année 2020, Acticor Biotech a procédé à une analyse de sensibilité des tests de dépréciation aux principales hypothèses utilisées pour déterminer la valeur recouvrable de l'actif incorporel issu de l'acquisition de la société :

- Une hausse de 1 point du taux d'actualisation ne conduit pas à comptabiliser une dépréciation de l'actif.
- Une baisse du taux de croissance long terme de 0,5 point ne conduit pas à comptabiliser une dépréciation de l'actif.
- Une baisse des ventes prévisionnelles de 50% ne conduit pas à comptabiliser une dépréciation de l'actif.

Pour chacune de ces variations prises isolément ou cumulativement, aucune dépréciation n'est à constater.

2.4. ACTIFS FINANCIERS

Principes comptables

Les actifs financiers du Groupe sont constitués uniquement de prêts et créances.

Ces instruments sont initialement comptabilisés à la juste valeur puis au coût amorti calculé à l'aide du TIE. Les créances à court terme sans taux d'intérêt déclaré sont évaluées au montant de la facture d'origine à moins que l'application d'un taux d'intérêt implicite n'ait un effet significatif. Pour les prêts et créances à taux variable, une réestimation périodique des flux de trésorerie, afin de traduire l'évolution des taux d'intérêt du marché, modifie le taux d'intérêt effectif et par conséquent la valorisation du prêt ou de la créance.

Les prêts et créances font l'objet d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Les prêts et créances comprennent aussi les dépôts et cautionnements, classés au bilan en Immobilisations financières.

Détail des actifs financiers :

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	Variations de Périmètre	Reclassements et mises au rebut	31/12/2020
Titres de participation						
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	5					5
Total brut des immobilisations financières	5	0	0	0	0	5

(En K€)	31/12/2018	Augmentation	Diminution	Variations de Périmètre	Reclassements et mises au rebut	31/12/2019
Titres de participation						
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	4	1		0		5
Total brut des immobilisations financières	4	1	0	0	0	5

(En K€)	01/01/2018	Augmentation	Diminution	Variations de Périmètre	Reclassements et mises au rebut	31/12/2018
Titres de participation						
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	7	11	(13)			4
Total brut des immobilisations financières	7	11	(13)	0	0	4

2.5. CLIENTS ET AUTRES CREANCES

Principes comptables

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés par l'État français au Groupe afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre

de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. En l'absence de résultat imposable et compte tenu du statut de PME communautaire des sociétés bénéficiaires, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation.

Le crédit d'impôt recherche est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées. Le crédit d'impôt recherche est présenté au compte de résultat en subvention au niveau des « frais de recherche et développement ».

A compter de l'exercice 2018, la Société, s'appuyant sur une jurisprudence récente du Conseil d'Etat, a ajusté la méthode de calcul de ses dépenses éligibles au crédit d'impôts recherche (« CIR »). La Société ne pouvant exclure le risque que les services fiscaux tentent de remettre en cause la nouvelle méthode de calcul retenue, elle a décidé de provisionner dans ses comptes un montant correspondant à la différence entre le montant du CIR résultant de la nouvelle méthode de calcul et le montant du CIR qui aurait résulté de la méthode de calcul utilisée antérieurement à l'intervention de la jurisprudence précitée. Cette provision prend initialement la forme d'une provision pour dépréciation de la créance de CIR. Une fois la créance de CIR correspondante remboursée, la provision pour dépréciation de créance est reprise et la Société dote une provision pour risque (« PRC ») pour le même montant tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. (Voir note 2.11). Les provisions seront reprises par la Société à l'issue de la période de prescription de 3 ans suivant l'année du dépôt de la déclaration.

Crédit Impôt Compétitivité Emploi

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») est un dispositif fiscal français dont bénéficient les sociétés françaises du Groupe. Le Groupe a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherches et développement. Compte tenu du statut de PME communautaire des sociétés bénéficiaires, le CICE peut faire l'objet d'un remboursement l'année suivant sa constatation.

Le CICE est enregistré au compte de résultat en diminution des charges de personnel. Ce dispositif a été remplacé par des réductions de charges sociales à compter du 1^{er} janvier 2019.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

En K€	31/12/2019	Augmentation	Diminution	Entrée de périmètre	31/12/2020
Fournisseurs débiteurs		2			2
Créances sur personnel & org. sociaux	4	5			9
Créances fiscales - hors IS - courant	367	161			529
Autres créances - courant	230		- 219		11
Clients et autres débiteurs	602	168	- 219		551
Etat, impôt sur les bénéfices- créances courant	1 195	1 390	- 1 078		1 507
Dépréciation CIR	- 414	- 10	296		- 127
Créances d'impôt	782	1 380	- 782		1 380
Charges constatées d'avance	189	603	- 189		603
Autres actifs courants	189	603	- 189		603

En K€	31/12/2018	Augmentation	Diminution	Entrée de périmètre	31/12/2019
Créances sur personnel & org. sociaux	2	2	-		4
Créances fiscales - hors IS - courant	539	-	- 173	2	367
Autres créances - courant	-	230	-		230
Clients et autres débiteurs	542	232	- 173	2	602
Etat, impôt sur les bénéfices- créances courant	353	1 195	- 353		1 195
Dépréciation CIR	- 130	- 414	130		- 414
Créances d'impôt	224	781	- 223	-	782
Charges constatées d'avance	161	189	- 161	-	189
Autres actifs courants	161	189	- 161		189

En K€	01/01/2018	Augmentation	Diminution	Entrée de périmètre	31/12/2018
Créances sur personnel & org. sociaux	-	2	-	-	2
Créances fiscales - hors IS - courant	437	103	-	-	539
Autres créances - courant	1 393	-	1 393	-	0
Clients et autres débiteurs	1 830	105	- 1 393	-	542
Etat, impôt sur les bénéfices- créances courant	126	354	126	-	354
Dépréciation CIR	-	130	-	-	130
Créances d'impôt	126	224	- 126	-	224
Charges constatées d'avance	6	161	6	-	161
Autres actifs courants	6	161	- 6		161

Les « créances fiscales hors IS-courant » sont relatives à la TVA déductible pour un montant total de 129K€ en 2018, 277K€ en 2019 et 405K€ en 2020 ; ainsi qu'au remboursement de la TVA, demandé pour un total de 410K€ pour 2018, 90 K€ pour 2019 et 124 K€ pour 2020.

Les « autres créances courant » comprennent principalement les subventions publiques à recevoir pour lesquelles les charges faisant l'objet de la subvention ont été encourues, à savoir 230 K€ pour 2019 et 11 K€ pour 2020.

Les créances d'impôts concernent essentiellement les créances de Crédit d'Impôt Recherche (CIR).

Au titre de l'exercice 2018 :

La créance de CIR s'est élevée à 351K€ et fait l'objet d'une provision pour dépréciation de créance à hauteur de 129K€.

Au titre de l'exercice 2019 :

- La créance de CIR 2018 a été intégralement remboursée par l'administration fiscale. La dépréciation de créance sur le CIR 2018 est désormais comptabilisée en PRC tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. (Voir note 2.11)

- La Société a déposé des déclarations de CIR rectificatives pour les exercices 2016 et 2017 afin de demander, au titre de ces exercices, le complément de CIR résultant de l'application de la nouvelle méthode de calcul fondée sur la jurisprudence, soit 118K€ au titre de l'exercice 2016 et 283K€ au titre de l'exercice 2017. Ces créances sont entièrement dépréciées.

- La créance du CIR 2019 d'un montant de 795K€ fait l'objet d'une provision pour dépréciation de créance à hauteur de 13K€.

Au titre de l'exercice 2020 :

- Les créances relatives au CIR 2019 (795K€) et au complément de CIR 2017 (283K€) ont été intégralement remboursées par l'administration fiscale. Les dépréciations de créances initialement comptabilisées sur le CIR 2019 (13K€) et au complément de CIR 2017 (283K€) sont désormais comptabilisées en PRC tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. (Voir note 2.11) la créance du CIR 2020 d'un montant de 1 390K€ fait l'objet d'une provision pour dépréciation de créance à hauteur de 10K€ ».

Les charges constatées d'avance sont liées à l'activité courant de la Société et correspondent essentiellement à des dépenses de recherche et développement

2.6. TRESORERIE, EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Principes comptables

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles en un montant

de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquels ils appartiennent.

Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Trésorerie et équivalents de trésorerie (Montants en K€)	2020	2019	2018
Disponibilités	7 587	12 883	10 190
Intérêts courus	(2)	(1)	(2)
Total	7 585	12 882	10 188

2.7. CAPITAL

Principes comptables

Les actions sont classées dans les capitaux propres. Le coût des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles est comptabilisé dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission, net d'impôt. En général, chaque actionnaire a droit à une voix par action à toute assemblée des actionnaires.

Le capital social est fixé au 31 décembre 2020 à la somme de 317 925 Euros. Il est divisé en 317 925 Euros actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1€.

Ce nombre s'entend hors BSA et BCE octroyés aux dirigeants, aux salariés ; aux consultants ou Conseillers pour la Société ou aux membres du Conseil d'Administration.

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la société depuis sa création :

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions total	Valeur nominale	Capital social
2014	Constitution	37 000		37 000	37 000	1,00 €	37 000
23/01/2015	Emission en numéraire	14 473	535 501	14 473	51 473	1,00 €	51 473
28/01/2015	Emission en numéraire	1 079	39 923	1 079	52 552	1,00 €	52 552
31/03/2015	Emission en numéraire	2 000	74 000	2 000	54 552	1,00 €	54 552
11/04/2016	Emission en numéraire	13 094	707 076	13 094	67 646	1,00 €	67 646
12/05/2016	Emission en numéraire	7 742	418 068	7 742	75 388	1,00 €	75 388
26/05/2016	Emission en numéraire	910	49 140	910	76 298	1,00 €	76 298
08/06/2016	Emission en numéraire	1 789	96 606	1 789	78 087	1,00 €	78 087
10/06/2016	Emission en numéraire	1 089	58 806	1 089	79 176	1,00 €	79 176
17/06/2016	Emission en numéraire	635	34 290	635	79 811	1,00 €	79 811
30/06/2016	Emission en numéraire	427	23 058	427	80 238	1,00 €	80 238
31/01/2017	Emission en numéraire	13 636	736 344	13 636	93 874	1,00 €	93 874
27/03/2017	Emission en numéraire	2 353	127 062	2 353	96 227	1,00 €	96 227
12/06/2017	Emission en numéraire d'ABSA	2 688	217 728	2 688	98 915	1,00 €	98 915
13/11/2017	Emission en numéraire d'ABSA	4 649	376 569	4 649	103 564	1,00 €	103 564
19/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	751	60 831	751	104 315	1,00 €	104 315
20/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	3 658	296 298	3 658	107 973	1,00 €	107 973
20/04/2018	Conversion des OC en ABSA	12 174	786 462	12 174	120 147	1,00 €	120 147
02/08/2018	Emission en numéraire	59 260	7 940 840	59 260	179 407	1,00 €	179 407
18/10/2018	Conversion des OC en ABSA	15 187	1 321 277	15 187	194 594	1,00 €	194 594
24/10/2018	Emission en numéraire d'ABSA	54 546	5 945 514	54 546	249 140	1,00 €	249 140
25/10/2019	Emission par apport en nature	7 726	842 134	7 726	256 866	1,00 €	256 866
28/10/2019	Emission en numéraire d'ABSA	61 059	6 655 431	61 059	317 925	1,00 €	317 925

La société a également émis des plans de bons de souscription d'actions (BSA) et des plans de souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises (BSPCE) dont le détail est décrit dans la note 2.8.

2.8. PAIEMENTS FONDES EN ACTIONS

Principes comptables

Conformément à IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres. Le Groupe a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres accordés aux employés, dirigeants, membres du conseil stratégique et prestataires externes tels que des consultants.

Le modèle utilisé pour évaluer la juste valeur des BSA et BSPCE est déterminée par application du modèle Black & Scholes.

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action retenu est égal au cours de bourse ou au prix de souscription des investisseurs ou par référence à des valorisations internes ;
- Le taux sans risque a été fixé sur la base d'un taux de rendement d'une obligation zéro coupon ;
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un panel d'entreprises cotées comparables du secteur des biotechnologies (Genfit, Transgene, Onxeo, Innate Pharma, Valvena) dont la profondeur d'historique était suffisante pour estimer la volatilité de chaque plan à la date d'attribution.

La société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et les plans de souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises (BSPCE) suivants :

Solde exerçable au									Total charges par plan
Type	Date d'attribution	Prix d'exercice	Période de souscription	Notes	Total créé	31/12/2018	31/12/2019	31/12/2020	
Bons de souscription d'actions									347 947
Plan 2014	03/06/2015	38 €	03/06/2015 - 03/06/2025	a	3500	3 500	3 500	3 500	53 009
Plan 2016	29/07/2016	55 €	29/07/2016 - 29/07/2026	b	3150	2 100	2 100	2 900	67 351
Plan 2018	05/03/2019	110 €	05/03/2019 - 05/03/2029	c	2500			833	109 623
Plan 2019-2	25/10/2019	110 €	25/10/2019 - 25/10/2029	d	2500				117 964
Plan 2019-3	25/10/2019	110 €	25/10/2019 - 25/10/2029	e	1363				
Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise									659 378
Plan 2014	03/06/2015	38 €	03/06/2015 - 03/06/2025	f	3500	3 200	3 200	3 200	63 519
Plan 2016	29/07/2016	55 €	29/07/2016 - 03/07/2026		3300	1 100	2 200	3 300	81 695
Plan 2019-1	05/03/2019	110 €	05/03/2019 - 05/03/2029		7100			2 367	389 438
Plan 2019-2	13/12/2019	110 €	13/12/2019 - 13/12/2029		2400			700	124 726

La période de souscription telle qu'indiquée correspond à la « durée de validité » des bons. Les bons peuvent être exercés à compter de leur souscription, et jusqu'au leur dixième anniversaire inclus.

Conditions relatives aux BSA

(a – e) : Les BSA seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la première date anniversaire des Décisions du Président.
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des Décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la troisième date anniversaire des Décisions du Président.

La présence effective de chaque bénéficiaire au sein de la société en vertu de liens juridiques entre la société (ou l'une de ses filiales) et ledit bénéficiaire au titre d'un contrat de travail et/ou d'un mandat social est requise.

Il est précisé que si la condition de Présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exercabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé (l'« Événement »), et sous réserve que la condition de Présence soit remplie à cette date, les BSA deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les BSA seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque Bénéficiaire ait conservé, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Comité Stratégique de la Société, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du Bénéficiaire de son poste au Comité Stratégique ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

(b) : 250 BSA sont caducs à la suite du décès du bénéficiaire.

(d) : Les **BSA 2019-2** seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

(i) 1.000 BSA2019-2 seront réputés définitivement attribués et exerçables par le Bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic apporté par la société AVCare (877 943 043 RCS Brest) aura obtenu le marquage CE ;

(ii) 1.500 BSA2019-2 seront réputés définitivement attribués et exerçables par le Bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic sera cédé et valorisé dans le cadre d'une cession globale ou partielle de la Société.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé (l'« Évènement »), les BSA2019-2 deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote.

Les **BSA 2019-2** seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, le Bénéficiaire ait conservé des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, étant précisé que les BSA2019-2 non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de la notification de la résiliation du contrat de consultant, intervenue à l'initiative du Bénéficiaire. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une tranche des BSA2019-2 telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA2019-2 non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit."

(e) : Les **BSA 2019-3** seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes au terme du Programme de Maturation et uniquement si ce programme est un succès technique.

Le succès technique est défini comme la réalisation de l'objectif principal du Programme de Maturation correspondant au WP 1 qui est pour l'application de la présente clause la détermination d'un biomarqueur ARN composé d'une combinaison de tout ou partie des neuf gènes identifiés selon la publication (Ramsay et al., Annals of Clinical and Translational Neurology 2019) et dont l'expression de certains de ces gènes est une augmentation significative chez les patients ayant un accident vasculaire ischémique comparé à des contrôles sains ou des contrôles ayant une hémorragie intracrânienne.

L'objectif principal aura été atteint si une combinaison de l'expression des différents gènes (parmi ces 9 gènes) permet de différencier à 6 heures après le début des symptômes les patients ayant un accident ischémique (n=20) des sujets contrôles (sans AVC, n=20). La possibilité de différencier les 2 groupes sera considérée un succès (le « Succès »).

Dans le cas contraire, les parties à la Sous-Licence discuteront de bonne foi pendant une période d'au plus 90 jours des suites à donner au projet à savoir soit (i) l'ajustement du Montant Forfaitaire, soit (ii) la résiliation de la Sous-Licence. Dans le cas (i) les BSA2019-3 s'exerceront en compensation du Montant Forfaitaire renégocié. Dans le cas (ii), les BSA2019-3 seront caduques.

Conditions relatives aux BSPCE

"Les BSPCE seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- (i) un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la première date anniversaire des Décisions du Président ;
- (ii) un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des Décisions du Président ;
- (iii) un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de Présence soit remplie à la troisième date anniversaire des Décisions du Président.

Il est précisé que si la condition de Présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSPCE telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSPCE non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé (l'« Événement »), et sous réserve que la condition de Présence soit remplie à cette date, les BSPCE deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote."

Plan	Charge à comptabiliser antérieurement au 01.01.2018	Charge à comptabiliser sur l'année 2018	Charge à comptabiliser sur l'année 2019	Charge à comptabiliser sur l'année 2020	Charges totales comptabilisées au 31.12.2020 par plan
BSA 2014	50 419	2 590	0	0	53 009
BSA 2016	48 841	14 093	4 417	0	67 351
BSA 2018	0	0	54 446	37 095	91 541
BSA 2019	0	0	14 943	81 510	96 453
TOTAL	99 260	16 683	73 806	118 605	308 354
BSPCE 2014	60 427	3 092	0	0	63 519
BSPCE 2016	63 185	14 093	4 417	0	81 695
BSPCE 2018-1	0	0	193 828	131 673	325 501
BSPCE 2018-2	0	0	3 721	72 493	76 214
TOTAL	123 612	17 185	201 966	204 166	546 929
TOTAL	222 872	33 868	275 772	322 771	855 283

Le modèle utilisé pour évaluer la juste valeur des stock-options des BSA et des BSPCE est le modèle de Black & Scholes, méthode généralement utilisée en l'absence de statistiques suffisantes sur le comportement d'exercice des options au niveau de la société.

Les variables utilisées comprennent notamment la valeur des actions, la volatilité attendue de la valeur de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.

Plan	Date d'attribution	Date d'acquisition et de début d'exercice	Maturité	Prix d'exercice	Taux sans risque	Volatilité	Juste valeur unitaire par plan
BSPCE 2014	03/06/2015	03/06/2016	02/12/2020	38 €	0,40%	Entre 50% et 55%	18 €
BSPCE 2014	03/06/2015	03/06/2017	03/06/2021	38 €	0,46%	Entre 50% et 55%	18 €
BSPCE 2014	03/06/2015	03/06/2018	02/12/2021	38 €	0,52%	Entre 50% et 55%	19 €
BSA 2014	03/06/2015	03/06/2016	02/12/2020	38 €	0,40%	Entre 50% et 55%	14,59 €
BSA 2014	03/06/2015	03/06/2017	03/06/2021	38 €	0,46%	Entre 50% et 55%	18,02 €
BSA 2014	03/06/2015	03/06/2018	02/12/2021	38 €	0,52%	Entre 50% et 55%	18,84 €
BSPCE 2016	29/07/2016	29/07/2017	27/01/2022	55 €	-0,12%	Entre 50% et 55%	26,04 €
BSPCE 2016	29/07/2016	29/07/2018	29/07/2022	55 €	-0,08%	Entre 50% et 55%	26,26 €
BSPCE 2016	29/07/2016	29/07/2019	27/01/2023	55 €	-0,04%	Entre 50% et 55%	26,84 €
BSA 2016	29/07/2016	29/07/2017	27/01/2022	55 €	-0,12%	Entre 50% et 55%	21,04 €
BSA 2016	29/07/2016	29/07/2018	29/07/2022	55 €	-0,08%	Entre 50% et 55%	21,26 €
BSA 2016	29/07/2016	29/07/2019	27/01/2023	55 €	-0,04%	Entre 50% et 55%	21,84 €
BSPCE 2018-1	05/03/2019	05/03/2020	03/09/2024	110 €	0,23%	Entre 50% et 55%	53,47 €
BSPCE 2018-1	05/03/2019	05/03/2021	05/03/2025	110 €	0,28%	Entre 50% et 55%	54,62 €
BSPCE 2018-1	05/03/2019	05/03/2022	03/09/2025	110 €	0,34%	Entre 50% et 55%	56,46 €
BSA 2018	05/03/2019	05/03/2020	03/09/2024	110 €	0,23%	Entre 50% et 55%	42,47 €
BSA 2018	05/03/2019	05/03/2021	05/03/2025	110 €	0,28%	Entre 50% et 55%	43,62 €
BSA 2018	05/03/2019	05/03/2022	03/09/2025	110 €	0,34%	Entre 50% et 55%	45,46 €
BSPCE 2018-2	13/12/2019	13/12/2020	13/06/2025	110 €	-0,20%	Entre 50% et 55%	48,49 €
BSPCE 2018-2	13/12/2019	13/12/2021	13/12/2025	110 €	-0,17%	Entre 50% et 55%	52,46 €
BSPCE 2018-2	13/12/2019	13/12/2022	13/06/2026	110 €	-0,15%	Entre 50% et 55%	54,96 €
BSA 2019-2	25/10/2019	31/12/2021	27/11/2025	110 €	-0,37%	Entre 50% et 55%	42,54 €
BSA 2019-3	25/10/2019	31/12/2021	27/11/2025	110 €	-0,37%	Entre 50% et 55%	52,54 €

La méthode de Black & Scholes suppose que l'option ne peut s'exercer qu'à un seul moment dans le temps. L'exercice est supposé se réaliser à la moitié de la durée de vie des BSA et des BSPCE.

2.9. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES

Principes comptables

Passifs financiers au coût amorti

Sauf indication contraire, les emprunts et dettes financières sont comptabilisés selon la méthode du coût amorti avec séparation éventuelle des dérivés incorporés, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE ») conformément à la norme IFRS 9.

Les charges d'intérêts calculées selon la méthode du taux d'intérêt effectif sont comptabilisées au compte de résultat dans le poste « Coût de l'endettement financier brut » sur la durée de la dette ou de l'emprunt financier.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

La répartition courant/non courant des dettes financières est la suivante :

Montants en K€	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Autres emprunts et dettes assimilées	918	235	-100	1053
Avances remboursables	918	235	-100	1053
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	112	0	-65	47
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	112	0	-65	47
Emprunts auprès établis. de crédit	0	1300	0	1300
Dettes financières non courantes	1030	1535	-165	2400
Autres emprunts et dettes assimilées	50	100	-50	100
Avances remboursables	50	100	-50	100
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	55	9	-2	62
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	55	9	-2	62
Concours bancaires - Trésorerie passive	1	1	0	2
Concours bancaires courants	1	1	0	2
Dettes financières courantes	106	110	-52	164

Montants en K€	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Autres emprunts et dettes assimilées	884	84	-50	918
Avances remboursables	884	84	-50	918
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	168	0	-56	112
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	168	0	-56	112
Dettes financières non courantes	1052	84	-106	1030
Autres emprunts et dettes assimilées	100	50	-100	50
Avances remboursables	100	50	-100	50
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	45	11	0	55
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	45	11	0	55
Concours bancaires - Trésorerie passive	2	0	-1	1
Concours bancaires courants	2	0	-1	1
Dettes financières courantes	147	61	-101	106

Montants en K€	01/01/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2018
Autres emprunts et dettes assimilées	623	442	-180	884
Avances remboursables	623	442	-180	884
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	0	180	-12	168
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	0	180	-12	168
Emprunt obligataire	831	197	-1028	0
Dérivé financier	8	4	-12	0
Emprunt obligataire hybride (obligations convertibles)	838	202	-1040	0
Dettes financières non courantes	1461	823	-1232	1052
Autres emprunts et dettes assimilées	100	100	-100	100
Avances remboursables	100	100	-100	100
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	0	45	0	45
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	0	45	0	45
Concours bancaires - Trésorerie passive	4	0	-1	2
Concours bancaires courants	4	0	-1	2
Dettes financières courantes	104	145	-101	147

2.9.1. Avances remboursables

Principes comptables

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Elles ont été comptabilisées conformément à IAS 20. S'agissant d'avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IFRS 9 au coût amorti :

- L'avantage de taux est déterminé en retenant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi. Le montant résultant de l'avantage obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.
- Le cout financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.
- En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

Avance conditionnée « Aide à l'innovation » IDF A 04 05 120 Q

Le 04 Avril 2016, Acticor a obtenu de BPI France, une avance remboursable ne portant pas intérêt pour « le développement de la preuve de concept de ACT-017 chez l'animal (souris humanisé et primate), premier antithrombotique sans risque hémorragique dans le traitement de l'AVC » d'un montant total maximum de 500 K€.

Nonobstant l'échec ou le succès du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 100 000 € versée en quatre parts égales de 25 000 € chaque fin de trimestre à compter du 31 mars 2018.

Au cours des exercices 2018 et 2019, comme prévu au contrat, la Société a remboursé les huit premières échéances pour un montant de 200 000 €.

Au cours de l'exercice 2020, la BPI a décidé de prélever 2 échéances sur 4 compte tenu des impacts du Covid 19, soit 50 000 €.

Avance conditionnée CMI PHASE 2

Le 21 Juillet 2017, Acticor a obtenu de BPIFRANCE FINANCEMENT une avance récupérable remboursable avec un taux d'actualisation de 0,90% pour « la finalisation des étapes clinique et préclinique 1 et préparation des essais cliniques 2 du développement d'un nouveau traitement d'urgence de l'AVC ischémique basé sur un fragment d'anticorps humanisé dirigé contre une nouvelle cible d'intérêt, la glycoprotéine VI plaquettaire (GPVI) » d'un montant total maximum de 1 104 095 €.

Sauf échec commercial ou technique du programme, la Société s'est engagée à rembourser une somme forfaitaire de 290 000 € chaque année à compter du 01 avril 2022.

	Avance "Aide à l'innovation"	Avance conditionnée CMI Phase 2	Total
2018	100		100
2019	100		100
2020	50		50
2021	100		100
2022	100	290	390
2023	50	290	340
2024		290	290
2025		290	290
Total des remboursements	500	1 160	1 660

L'évolution des avances remboursables se présente sur la période se présente ainsi :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montants en k€)	Avance "Aide à l'innovation"	Avance conditionnée CMI Phase 2
Au 01 janvier 2018		
Encaissement		
Remboursement		
Subventions	89	131
Charges financières		1
Au 31 décembre 2018		
Encaissement		442
Remboursement	-100	
Subventions		140
Charges financières	30	30
Au 31 décembre 2019		
Encaissement		
Remboursement	-100	
Subventions		
Charges financières	24	60
Au 31 décembre 2020		
Encaissement		221
Remboursement	-50	
Subventions		62
Charges financières	10	66

Par ailleurs, le solde des avances remboursables se présente comme suit :

(Montants en K€)	SOLDE DES AVANCES REMBOURSABLES
Au 01 janvier 2018	723
Au 31 décembre 2018	984
Au 31 décembre 2019	968
Au 31 décembre 2020	1153

2.9.2. Emprunts obligataires

Principes comptables

L'émission d'instrument obligataire du 28 juin 2017 a fait l'objet d'une analyse spécifique.

Lorsque ces instruments financiers prévoient l'échange d'un nombre fixe d'actions contre un montant fixe de trésorerie, ils sont qualifiés d'instruments de capitaux propres au regard de la norme IAS 32.

Lorsque l'analyse menée conduit à l'impossibilité de qualifier ces instruments en instruments de capitaux propres et que la variable est financière, ceux-ci sont alors qualifiés de dérivés passifs entrant dans le champ de la norme IFRS 9. Ils sont alors comptabilisés en dérivé passif pour leur juste valeur à la date d'émission, la juste valeur étant déterminée par l'application du modèle de valorisation Black & Scholes. Les variations de cette juste valeur sont enregistrées en résultat financier. Ces passifs relèvent de la catégorie 3 définie par la norme IFRS 7.

Un contrat d'émission d'obligations convertibles en actions a été conclu en date du 28 juin 2017, pour un montant nominal de 749 980 €, rémunéré au taux annuel de 8%.

Cet emprunt obligataire de 1 028K€ au moment de sa conversion le 20 avril 2018 représentait 13 636 obligations convertibles, converties en 12 174 ABSA.

Au cours de l'exercice 2018, trois contrats d'émission d'obligations convertibles (OC) représentant 15 849 OC ont été conclus pour un montant nominal de 1 299 622 €, rémunéré au taux de 8%.

L'augmentation de capital en numéraire de novembre 2018 a déclenché la conversion automatique des OC. Les 15 849 obligations ont été converties en 15 187 ABSA.

2.9.3. PGE

Début juillet 2020, La Société a contracté auprès de la banque CIC Ouest un prêt garanti par l'Etat d'un montant de 650 K€. Ce prêt comporte un différé d'amortissement de 12 mois et une clause qui donne à la Société la faculté, à l'issue de la première année, de l'amortir sur une période additionnelle de 1 à 5 ans. La Société a sollicité le différé d'amortissement supplémentaire d'un an. L'amortissement de l'emprunt débutera en 2022 sur une durée de 4 ans. Le taux de la garantie de l'Etat standard qui lui est applicable est de 0,70%.

En novembre 2020, La Société a contracté auprès de BPI France un prêt garanti par l'Etat d'un montant de 650 K€. Ce prêt comporte un différé d'amortissement de 12 mois et une clause qui donne à la Société la faculté, à l'issue de la première année, de l'amortir sur une période additionnelle de 1 à 5 ans. La Société envisage de solliciter le différé supplémentaire d'amortissement d'un an et d'exercer l'option d'amortissement sur une durée de 4 ans à compter de 2022. Le taux de la garantie de l'Etat standard qui lui est applicable est de 1,65% durant l'année de différé.

2.9.4. Dette liée aux obligations locatives

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement (Montants en K€)	2020	2019	2018
Total dettes financières	109	167	212
Part à moins d'un an	62	55	45
Part d'un an à 5 ans	47	112	168
Part à plus de 5 ans			

Le tableau suivant présente l'évolution des dettes financières liées à l'application de la norme IFRS 16.

Montants en K€	EVOLUTION DES DETTES FINANCIERES- PASSIF DE LOCATION
Au 01 janvier 2018	
Impact de la première application d'IFRS 16	
(+) Contrats de location conclus sur la période	223
(-) Diminution de la dette financière relative au droit d'utilisation	-10
(-) Paiement d'avance	
Au 31 décembre 2018	212
(+) Contrats de location conclus sur la période	
(-) Diminution de la dette financière relative au droit d'utilisation	-45
(-) Paiement d'avance	
Au 31 décembre 2019	167
(+) Contrats de location conclus sur la période	
(-) Diminution de la dette financière relative au droit d'utilisation	-58
(-) Paiement d'avance	
Au 31 décembre 2020	109

2.10. Engagements envers le personnel

Principes comptables

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- Obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- Versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime d'état à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées.

Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés.

Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux de marché fondé sur les obligations à long terme des entreprises de première catégorie avec une durée correspondante à celle estimée pour le régime.

La société fait appel à des actuaires qualifiés pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans.

En application de la norme IAS 19 révisée « Avantages du personnel », le coût des services est comptabilisé en résultat opérationnel, l'intérêt net en résultat financier et les réestimations en autres éléments du résultat global.

Les caractéristiques descriptives et les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Hypothèses	Scénario 2018	Scénario 2019	Scénario 2020
<u>HYPOTHESES DE CALCUL</u>			
Date des calculs	31/12/2018	31/12/2019	31/12/2020
Inflation	(incluse dans les autres paramètres)	(incluse dans les autres paramètres)	(incluse dans les autres paramètres)
<u>HYPOTHESES ECONOMIQUES</u>			
Taux d'actualisation (inflation incluse)	1,89%	1,09%	0,88%
Profil de carrière (inflation incluse)	2,50 %	2,50 %	2,50 %
Taux de charges sociales	43,00 %	43,00 %	43,00 %
<u>HYPOTHESES DE COMPORTEMENTS</u>			
Turnover	nul	nul	nul
Tables de mortalité	INSEE 2013-2015	INSEE 2013-2015	INSEE 2013-2015
Age de départ à la retraite			
Cadres	66 ans	66 ans	66 ans
Non Cadres	64 ans	64 ans	64 ans
Modalité de départ à la retraite	Départ volontaire	Départ volontaire	Départ volontaire

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

Montants en K€	Engagement de retraite
Au 01 janvier 2018	8
Coût des services rendus	5
Charges d'intérêts	0
Gains et pertes actuariels	0
Au 31 décembre 2018	14
Coût des services rendus	13
Charges d'intérêts	0
Gains et pertes actuariels	21
Au 31 décembre 2019	47
Coût des services rendus	31
Charges d'intérêts	1
Gains et pertes actuariels	16
Au 31 décembre 2020	94

2.11. Provisions

Principes comptables

Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

En K€	31/12/2019	Dotations de l'exercice	Reprise (prov. utilisée)	Reprise (prov. non utilisée)	31/12/2020
Autres provisions pour risques - non courant	130	296	0		426
Total Provisions pour risques	130	296	0	0	426

En K€	31/12/2018	Dotations de l'exercice	Reprise (prov. utilisée)	Reprise (prov. non utilisée)	31/12/2019
Autres provisions pour risques - non courant	0	130			130
Total Provisions pour risques	0	130			130

Les sommes remboursées au titre du CIR pour les années 2017, 2018 et 2019, précédemment comptabilisées en dépréciation du CIR ont été transférées en provision pour risques et charges. (Voir note 2.5)

Les provisions seront reprises par la Société à l'issue de la période de prescription de 3 ans suivant l'année du dépôt de la déclaration.

2.12. Autres dettes courantes

La juste valeur des passifs courants est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement.

Autres dettes courantes (Montants en K€)	2020	2019	2018
Fournisseurs et comptes rattachés	2 715	1 623	514
Personnel et comptes rattachés	106	69	17
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	113	98	27
Taxe sur la valeur ajoutée	12	11	4
Autres impôts, taxes et assimilés	23	5	3
Total fournisseurs et autres créditeurs	2 970	1 805	565
Produits constatés d'avance	3 250	3 250	3 391
Total Autres passifs courants	3 250	3 250	3 391
Total autres dettes courantes	6 220	5 055	3 956

2.13. Produits des activités ordinaires

Principes comptables

La norme IFRS 15 est d'application obligatoire depuis le 1er janvier 2018. Cette norme a refondu le modèle de comptabilisation des revenus dont le principe fondamental repose sur le transfert du contrôle des biens et services au client. La norme définit une démarche générale de comptabilisation des revenus en cinq étapes :

- Etape 1 : Identification du contrat ;
- Etape 2 : Identification des « obligations de performance » au sein du contrat. Les « obligations de performance » servent d'unité de compte pour la reconnaissance du revenu ;
- Etape 3 : Evaluation du prix du contrat ;
- Etape 4 : Allocation du prix du contrat à chaque « obligation de performance » ;
- Etape 5 : Comptabilisation du revenu lorsque l'« obligation de performance » est satisfaite, soit à une date donnée, soit à l'avancement.

La norme précise le traitement des licences et en distingue deux types :

- Celles qui constituent un droit d'accès à la propriété intellectuelle telle qu'elle va évoluer sur toute la durée de la licence du fait des actions futures du concédant. Ces licences sont appelées « licences dynamiques » ou « droits d'accès » et le revenu qui y est associé est reconnu de façon étalée sur la durée de la licence ; et
- Celles qui constituent un droit d'utiliser la propriété intellectuelle « figée », telle qu'elle existe à la date à laquelle la licence est attribuée. Ces licences sont appelées « licences statiques » ou « droits d'utilisation » et le revenu qui y est associé est reconnu à une date donnée au moment du transfert de contrôle de la licence et sauf exception - cas des royalties quel que soit le type de licence. Les contreparties variables sont reconnues lorsqu'elles sont hautement probables.

La norme IFRS 15 prévoit également que les revenus liés aux licences de propriété intellectuelle rémunérées par des royalties sont comptabilisés à la date la plus tardive des deux événements suivants :

- La vente ou l'utilisation de la licence par le client (qui sous-tend le calcul des royalties) a eu lieu ;
- L'« obligation de performance » à laquelle les royalties ont été allouées est satisfaite.

Les montants facturés aux clients, et donc encaissés la plupart du temps, qui n'ont pas encore été reconnus en chiffre d'affaires sont comptabilisés en passifs sur contrat (produit constaté d'avance) à la clôture. A contrario, le chiffre d'affaires comptabilisé qui n'a pas encore donné lieu à facturation est enregistré au bilan en actifs sur contrat à la clôture.

Détail des contrats de licence

- **Contrat ACTICOR & CMS (Asset Transfer and License agreement)**

Acticor Biotech a signé un contrat avec CMS Médical Limited (CMS) le 31 juillet 2018. Ce contrat porte sur un accord de sous licence pour le *composé pharmaceutique ACT17 (Glenzocimab)*.

Le Groupe a revu ce contrat conformément à la norme IFRS 15. Le Groupe estime que la licence prévue au contrat constitue un droit d'utilisation (licence statique).

Compte tenu de ce qui précède, la Société a reconnu des revenus pour 50 K€ au cours de l'exercice 2018, dans le cadre du transfert de licence signé en juillet 2018 constituant un droit d'utilisation.

Le contrat prévoit deux types de rémunérations variables :

- Des royalties : de l'ordre de quelques pourcents sur la base des ventes nettes des produits tel que généré pour la commercialisation par CMS ou par ses partenaires locaux.

- Des « milestones » commerciaux basés sur des paliers d'atteinte de chiffre d'affaires cumulé réalisé par le client
 - Étape 1 : Dans le cas où le cumul de toutes les ventes nettes générées par la commercialisation par CMS ou ses partenaires pour une année civile donnée est égal ou supérieur à 100M € : De l'ordre de 5 à 20M€ à verser à ACTICOR ;
 - Étape 2 : Dans le cas où le total de toutes les ventes nettes générées par la commercialisation par CMS ou ses partenaires pour une année civile donnée est égal ou supérieur à 500 M € : De l'ordre de 20 à 100M€ à verser à ACTICOR.

Acticor Biotech est également responsable de la fourniture du produit à CMS et par contrat pourra bénéficier d'une marge supplémentaire sur le coût de la fabrication du produit.

- **Contrat ACTICOR & MEDIOLANUM (Research collaboration agreement)**

Contrat initial conclu en 2016

La Société a conclu un contrat de collaboration de recherche et de développement avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a (Mediolanum) entré en vigueur le 24 octobre 2016.

Ce contrat comprenait les dispositions suivantes :

- Mediolanum contribuait au financement d'activités de recherche et développement du candidat médicament ACT-017, conformément à un plan de développement de ce dernier dans l'indication accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à la fin du premier essai clinique de phase II en versant un total de 3,25 m€ payable comme suit :
 - **1 million €** versé en novembre 2016 à titre d'avance forfaitaire sur frais développement, non remboursable, couvrant notamment la réalisation de la première étude de toxicologie réglementaire et les activités associées ;
 - **1 million €** versé en mai 2017 au titre d'acompte forfaitaire sur frais de développement, non remboursable, en préparation du démarrage de l'étude clinique de phase 1 à payer en 2017 - uniquement si et après qu'Acticor Biotech ait d'abord obtenu le premier financement et obtenu les résultats de la première étude de toxicologie réglementaire et sous réserve du droit de Mediolanum de résilier le présent contrat si sa due diligence de propriété intellectuelle n'est pas achevée à sa pleine satisfaction ;
 - **1,25 millions €** à titre de paiement forfaitaire sur frais de développement, non remboursable, en préparation du début de la première étude clinique de phase 2 à payer - uniquement si et après qu'Acticor Biotech ait obtenu le deuxième financement. La dernière tranche a été versée en janvier 2018
- En contrepartie de sa contribution financière, Mediolanum devenait copropriétaire à hauteur de 25% des résultats relatifs à ACT-017, étant précisé que Mediolanum n'avait pas le droit d'utiliser sa part de propriété intellectuelle en dehors de l'accord de licence.
- Au terme de ce contrat, Mediolanum bénéficiait aussi d'une option de licence, exerçable pendant la durée du plan de développement. Cette option lui permettait d'obtenir une licence exclusive moyennant redevance sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire propre d'Acticor Biotech afin de distribuer le médicament ACT-017 en Italie, en France et à Monaco, ainsi qu'un droit de première négociation pour reprendre le projet si, une fois l'option exercée, la Société décidait de cesser le développement du produit. Dans le cadre de cette licence, il était prévu qu'Acticor Biotech aurait eu la charge de la fabrication du candidat médicament.

Au regard des normes IFRS, la licence n'est donc pas considérée une obligation de performance distincte du contrat de fourniture.

En effet la licence impose que ce soit Acticor qui fabrique les produits sans lesquels la licence de distribution ne peut être utilisée. Mediolanum ne pourra donc pas tirer d'avantages économiques de cette licence prise indépendamment. La licence n'est donc pas à considérer comme une obligation de performance distincte du contrat de fourniture.

Le contrat contient donc une obligation de performance unique de fourniture de produits qui ne commencera à être satisfaite qu'à compter de la date de début de livraison des produits et jusqu'à la fin de la période contractuelle. En conséquence, il convient d'analyser le contrat comme un contrat de fourniture de produits et non comme une copropriété du développement et/ou une licence. Dans les comptes IFRS, à chaque paiement perçu par Acticor Biotech il a été comptabilisé un passif de contrat (« contract liability ») à hauteur du paiement reçu.

Ce passif aurait été à reprendre selon le succès de cet accord :

- Si le projet ne débouche pas sur une autorisation de mise sur le marché, le passif est éteint car les contributions au développement évoquées ci-dessus sont non remboursables
- Si le projet débouche sur une autorisation de mise sur le marché, le passif est repris sous la forme d'un complément de prix unitaire de vente des médicaments livrés au moment de la comptabilisation des ventes de produits au prorata des ventes totales estimées.

Par ailleurs, les conséquences d'une résiliation anticipée du contrat à l'initiative d'Acticor Biotech hors manquement contractuel de Mediolanum ne sont comptabilisées qu'à la date de résiliation le cas échéant.

Changement contractuel en 2021

Comme précisé dans la note 2.24 décrivant les événements subséquents, Mediolanum et Acticor Biotech ont signé en date du 3 juin 2021 un accord intitulé Buy-back agreement and Investment agreement prévoyant la résiliation anticipée du contrat d'option de licence (« contrat 2016 ») mentionné ci-dessus. Dans le cadre de cette résiliation, Mediolanum a rétrocédé à la Société sa quote-part des résultats relatifs au Glenzocimab et s'est engagée à ne pas utiliser ces résultats. L'accord du 3 juin 2021 prévoit qu'en contrepartie de la résiliation du contrat de 2016, Mediolanum puisse participer à une augmentation de capital d'Acticor Biotech intégrant les montants préalablement versés par Mediolanum au titre de la participation aux coûts de développement. Ainsi, 3,25 m€, comptabilisés en « Autres Passif Courant » à la clôture 31.12.20 ont été comptabilisés en capitaux propres dans le cadre de l'entrée au capital de Mediolanum en complément des 5m€ versés suite à l'assemblée générale du 24 juin 2021.

2.14. Ventilation des charges et produits par fonction

Principes comptables

Le Groupe présente son compte de résultat par fonction dans deux catégories :

- Recherche et développement et
- Frais généraux et administratifs.

Les charges sont réparties sur la base d'une comptabilité analytique.

Le crédit d'impôt recherche ainsi que les subventions d'exploitation sont présentés en subvention en diminution des coûts de recherche et développement. Les subventions d'exploitation sont enregistrées en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.14.1. Recherche et développement

Le tableau ci-dessous présente la répartition des dépenses de recherche et développement par nature des dépenses engagées :

Recherche et développement (Montants en K€)	2020	2019	2018
Etudes et recherches	(5 466)	(3 226)	(3 793)
Honoraires	(728)	(613)	(488)
Charges de personnel	(892)	(637)	(164)
Charges liées aux engagements de retraite	(21)	(9)	(3)
Charges de location	(113)	(84)	
Licences		(100)	(110)
Amortissements, dépréciations et provisions pour risques et charges liés au CIR	(10)	(414)	(130)
Autres	(15)	(79)	(53)
Crédit d'impôt recherche	1 390	1 195	351
Subventions	85	362	299
Frais de recherche et développement, net	(5 770)	(3 603)	(4 091)

2.14.2. Frais généraux et administratifs

Frais généraux et administratifs (Montants en K€)	2020	2019	2018
Etudes et recherches	(81)	(13)	(1)
Frais de déplacement et missions	(33)	(80)	(27)
Charges de location	(8)	(4)	(53)
Assurances	(39)	(67)	(16)
Dépenses de publicité	(43)	(64)	(59)
Honoraires	(598)	(595)	(1 467)
Charges de personnel	(480)	(308)	(65)
Charges liées aux engagements de retraite	(10)	(4)	(1)
Amortissement et dépréciation	(99)	(75)	(24)
Autres	(92)	(84)	(43)
Subventions		9	
Frais généraux et administratifs, net	(1 483)	(1 286)	(1 758)

2.15. Autres produits et charges opérationnels

Principes comptables

Les autres produits et charges opérationnels comprennent des éléments significatifs qui, en raison de leur nature et de leur caractère inhabituel, ne peuvent être considérés comme inhérents à l'activité courante du Groupe. Ils peuvent comprendre notamment : des coûts liés au rapprochement / à l'acquisition de sociétés ; certaines charges de restructuration ; d'autres produits et charges opérationnels tels qu'une provision relative à un litige d'une matérialité très significative ; une plus ou moins-value de cession ou une dépréciation importante et inhabituelle d'actifs non courants.

2.16. Résultat financier net

Principes comptables

Le résultat financier inclut l'ensemble des charges liées au financement de la Société : intérêts payés et dés actualisation des avances remboursables et passifs financiers, des produits liés aux intérêts sur les dépôts à terme. Les gains et pertes de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

(Montants en K€)	Au 31 décembre		
	2020	2019	2018
Charges d'intérêts	(3)	(4)	(1)
Charges d'actualisation liées à IAS 20	(76)	(84)	(60)
Coûts des emprunts obligataires			(96)
Pertes de change	(2)	(0)	
Total des charges financières	(81)	(89)	(157)
Gains de change	6	0	0
Autres produits financiers		0	
Total des produits financiers	6	0	0
Résultat financier net	(75)	(88)	(157)

2.17. Impôts

Principes comptables

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales.

Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode du report variable, pour l'ensemble des différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable dans les états financiers ainsi que sur les déficits reportables.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables. Des actifs d'impôt différé sont reconnus au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.

Taux d'imposition et déficits reportables

Acticor Biotech dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France de 25 731 K€ au 31 décembre 2020. Le taux d'imposition sur les résultats applicables à Acticor SAS est le taux actuellement en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

En application des principes décrits ci-dessus, aucun impôt différé actif n'est reconnu au-delà des impôts différés passifs dans les comptes établis selon les normes IFRS du Groupe au 31 décembre 2020. En effet, des actifs d'impôts différés sont reconnus au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est plus probable qu'improbable que la société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

	Au 31 décembre		
PREUVE D'IMPOT	2020	2019	2018
(montants en K€)			
Résultat net des sociétés intégrées	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Impôt sur le résultat	0	200	0
Résultat avant impôt des entreprises intégrées	(7 651)	(5 253)	(5 989)
Taux d'imposition courant	28%	28%	28%
Charge d'impôt théorique 28%	2 142	1 471	1 677

Décalage d'imposition:

- Paiements en actions	(90)	(77)	(9)
- Autres produits non imposables (CIR)	387	219	62
- Pertes fiscales non activées	(2 429)	(1 425)	(1 656)
- Impact IAS 20	(4)	(24)	22
- Autres différences	(5)	35	(96)
Charge d'impôt réelle	0	200	0

Nature des impôts différés

En K€	31/12/2019	Incidence résultat	Incidences sur les autres éléments du résultat global	31/12/2020
Impôts différés retraitement des engagements de retraite	13	9	4	26
Impôts différés retraitement du crédit-bail locataire	4	0	-	4
Impôts différés sur écart d'évaluation 100%	- 200	-	-	200
Limitation des impôts différés	182	9	4	169
Total impôt différé par nature	0	-	0	0

En K€	31/12/2018	Incidence résultat	Variations de périmètre	Incidences sur les autres éléments du résultat global	31/12/2019
Impôts différés - actif	0	-	-	0	0
Impôts différés - passif	- 0	200	200	0	0
Solde net d'impôt différé	0	200	200	0	0
Ventilation de l'impôt différé par nature					
Impôts différés retraitement des engagements de retraite	4	4		6	13
Impôts différés retraitement du crédit-bail locataire	1	3		-	4
Impôts différés sur écart d'évaluation 100%		-	200	-	200
Limitation des impôts différés	- 5	193	-	6	182
Total impôt différé par nature	0	200	200	0	0

En K€	01/01/2018	Incidence résultat	Incidences sur les autres éléments du résultat global	31/12/2018
Impôts différés retraitement des engagements de retraite	2	1	0	4
Impôts différés retraitement du crédit-bail locataire		1		1
Limitation des impôts différés	- 2	2	0	5
Total impôt différé par nature	0	0	0	0

- Les IDA (Impôts Différés Actif) comptabilisés en 2018 ont été totalement dépréciés.

- En 2019, les IDA reconnus sont venus compenser les IDP reconnus lors de l'acquisition d'AVCare.
- En 2020, les IDA reconnus ont été dépréciés en totalité.

2.18. Résultat par action

Principes comptables

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires et de préférence en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat par action après dilution est établi sur la base du nombre moyen pondéré d'actions avant dilution, majoré du nombre moyen pondéré d'actions qui résulterait de la levée, durant l'exercice, des options de souscription existantes ou de tout autre instrument dilutif.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSCPE) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du Résultat par action. Le résultat par action est calculé sur la base du nombre moyen pondéré d'actions en circulation durant l'exercice, sous déduction du nombre moyen d'actions auto - détenues. Ces instruments sont présentés de manière détaillée en Note 2.7.

Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

Résultat par action	2020	2019	2018
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés	317 925	261 955	153 476
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(7 651)	(5 053)	(5 989)
Résultat de base par action (€ / action)	(24,06)	(19,29)	(39,02)
Résultat dilué par action (€ / action)	(24,06)	(19,29)	(39,02)

2.19. Information sectorielle

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel : la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

Les actifs, les pertes opérationnelles ainsi que les frais de recherche et développement sont localisés en France.

2.20. Parties liées

Les rémunérations des dirigeants s'analysent de la façon suivante :

Rémunération des dirigeants (Montants en K€)	2020	2019	2018
Honoraires de conseil et mandat	205	198	162
Palements fondés sur des actions	323	276	34
Total	528	474	196

Les méthodes utilisées pour calculer la juste valeur des paiements fondés sur des actions sont expliqués à la note 2.8.

2.21. Engagements contractuels hors bilan

Caution

Une caution bancaire a été fournie au profit de la Régie Immobilière de la Ville de Paris (RIVP) propriétaire des locaux de la « Pépinière paris Santé Cochin » pour 11 K€.

Obligation au titre des avances conditionnées CMI PHASE 2

ACTICOR s'engage à verser à BPI FINANCEMENT, un montant complémentaire dès lors que le chiffre d'affaires hors taxes cumulé et/ou les montants des revenus hors taxes cumulés, issus du projet, aura atteint un montant de 30.000.000 euros. Ce montant complémentaire sera déterminé à l'issue du remboursement des échéances correspondant à l'avance récupérable. Il représentera 40% du montant de l'avance récupérable effectivement remboursée. Cette somme sera versée en deux échéances égales sur les deux années consécutives suivant l'atteinte du seuil susmentionné.

En tout état de cause, la période totale incluant les remboursements forfaitaires et les versements complémentaires est limitée à 10 ans à compter du remboursement des échéances correspondant à l'avance récupérable.

Obligation au titre de contrats

- ***Contrat liant ACTICOR à CMS (asset Transfer and License agreement)***

ACTICOR s'engage à fournir exclusivement les produits issus de leur collaboration à CMS dans les conditions de prix suivant :

- Pour les produits finis : en appliquant une marge par rapport au coût de production.
- Pour les échantillons de produits cliniques : au coût de fabrication réellement supporté.
- ***Contrat liant SATT OUEST VALORISATION à ACTICOR (Contrat de sous-licence exclusive de brevet)***

Il est prévu le versement des redevances suivantes par ACTICOR :

- Redevances sur l'exploitation directe et / ou indirecte
- Minimum annuel de redevance
- ***Contrat liant Inserm à ACTICOR (Contrat de sous-licence exclusive de brevet)***

Il est prévu le versement des redevances suivantes par ACTICOR :

- « Des milestones » de développement basé sur les phases d'avancement des travaux réalisés par Acticor ;
- Redevances sur l'exploitation directe ;
- Redevances sur l'exploitation indirecte ;

2.22. Gestion et évaluation des risques financiers

Acticor Biotech peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, l'entité met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

Acticor Biotech n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- Les disponibilités et les actifs financiers incluent des comptes à terme,
- Aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Acticor Biotech fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme inexistants.

Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

Risque de liquidité

A la date d'arrêté des présents comptes, le conseil d'administration estime que la Société sera en mesure de couvrir les besoins de financement des opérations prévues jusqu'au premier semestre 2022.

Se référer à la note 2.2.1.

Risque fiscal

Se référer à la note 2.5

2.23. Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant des honoraires de Commissariat aux comptes d'Acticor enregistrés dans le compte de résultat établis selon les normes IFRS se détaille comme suit :

Honoraires des commissaires aux comptes (Montants HT en K€)	2020	2019	2018
Mission de commissariat aux comptes	19	12	9
Services autres que la certification des comptes (1)	2	8	11
Total	21	21	20

(1) Les services autres que la certification des comptes, couvrent principalement des services requis dans le cadre des augmentations de capital.

2.24. Evénements postérieurs à la clôture

Janvier 2021 : Dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir, la Société a été Lauréat du Concours d'Innovation (iNov) dans la catégorie situation d'urgence pour le développement de Glenzocimab dans l'AVC à travers une étude de phase 2/3. La Société percevra une aide de 1,9M€ sous forme d'avance remboursable et de subvention.

Mars 2021 : La Société a émis au profit d'investisseurs historiques un emprunt obligataire d'un montant total en principal de 1.895.000 euros par émission de 1.895.000 OC 2021.

Juin 2021 : La Société a conclu avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a (Mediolanum) le 3 juin 2021 un contrat de rachat et d'investissement (le « Contrat ML ») mettant fin au contrat de collaboration de recherche et de développement entré en vigueur le 24 octobre 2016. Dans le cadre de cette résiliation, Mediolanum a rétrocédé à la Société sa quote-part des résultats relatifs à ACT-017 et s'est engagée à ne pas utiliser ces résultats. En contrepartie, la Société a émis au bénéfice de Mediolanum qui les a souscrits, 55.000 actions ordinaires nouvelles,

pour un prix de souscription égal à la valeur nominale des actions (1 euro par action), soit un total de 55.000 euros, ainsi que 45.455 actions ordinaires auxquelles, pour un prix de souscription égal à 110 euros, soit un total de 5.000.050 euros.

Juillet 2021 : La Société annonce avoir recruté l'ensemble des patients prévus au protocole de l'essai Actimis son étude de phase 1b/2a avec le glenzocimab, un nouveau fragment d'anticorps monoclonal humanisé destiné aux patients souffrant d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.

Juillet 2021 : La Société annonce avoir recruté l'ensemble des patients prévus au protocole de l'essai Garden, son étude d'efficacité avec le glenzocimab dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au Covid-19.

Août 2021 : La Société a reçu le remboursement intégral du CIR 2020 pour un montant de 1 390 K€.

2.25. Présentation du passage du bilan d'ouverture au 01/01/18 entre les comptes français et les comptes IFRS

Conformément au §28 du règlement (CE) N°1136/2009 de la Commission Européenne du 25 novembre 2009, il convient de préciser que la Société n'a jamais publié de comptes établis selon les IFRS depuis sa création.

La Société a considéré pour le seul besoin des informations financières que la date de transition a été le 1er janvier 2018 et a réalisé son premier jeu de comptes en normes IFRS au 31 décembre 2020.

Elle a opté pour le bénéfice de certaines des exemptions prévues par IFRS 1, présentées en note 2.1.

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards – IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société, et de la nature des comptes légaux de la Société. Les principales différences sont présentées dans les tableaux suivants :

Bilan d'ouverture : passage des principes comptables français aux normes IFRS

01/01/2018								
(en K€)	Normes comptables françaises	Effet de la transition aux normes IFRS					Normes IFRS	
		Emprunt obligataire convertible (a)	Paiements fondés sur des actions (b)	Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients (c)	Avances remboursables (d)	Avantages du personnel (e)		
ACTIFS								
Actifs non courants								
Immobilisations corporelles	30							30
Immobilisations financières	7							7
Total actifs non courants	36	-						36
Actifs courants								
Créances clients et comptes rattachés	1 830							1 830
Actifs d'impôts courants	126							126
Autres créances et actifs courants	6							6
Trésorerie et équivalents de trésorerie	80							80
Total actifs courants	2 042	-						2 042
TOTAL DE L'ACTIF	2 078	-						2 078
PASSIF								
Capitaux propres								
Capital social	108							108
Prime d'émission	3 878							3 878
Paiement fondé sur des actions			223					223
Réserves	(2 221)		(129)	(1 000)	220			(3 129)
Résultat de la période	(2 709)	(58)	(94)	(2 250)	(1)	(8)		(5 121)
Total des capitaux propres attribuables aux propriétaires de la Société mère du Groupe	(945)	(58)	-	(3 250)	219	(8)		(4 042)
Participations ne donnant pas le contrôle								
Total des capitaux propres	(945)	(58)	-	(3 250)	219	(8)		(4 042)
Passifs non courants								
Dettes financières non courantes	1 622	50			(219)			1 453
Engagements envers le personnel						8		8
Autres passifs non courants		8						8
Total passifs non courants	1 622	58	-	-	(219)	8		1 469
Passifs courants								
Dettes financières courantes	104							104
Fournisseurs et comptes rattachés	1 297							1 297
Autres dettes et passifs courants				3 250				3 250
Total passifs courants	1 400	-	-	3 250	-	-		4 650
TOTAL DU PASSIF	2 078	-	-	-	-	-		2 078

(a) Un contrat d'émission d'obligations convertibles en actions a été conclu en date du 28 juin 2017, pour un montant nominal de 749 980 €, rémunéré au taux annuel de 8%. Il a été comptabilisé comme un contrat hybride en normes IFRS.

- L'impact de cette comptabilisation est de :
 - i. 50K€ sur les emprunts et dettes financières au 1er janvier 2018 correspondant à l'évaluation au coût amorti, et de
 - ii. 8K€ sur les autres passifs non courants, correspondant à la juste valeur du dérivé financier relatif à l'option de conversion.

(b) La comptabilisation des paiements fondés sur des actions répond à la norme IFRS 2. Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres. Le Groupe a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres accordés aux employés, dirigeants, membres du conseil stratégique et prestataires externes tels que des consultants. Leur impact lors du passage aux normes IFRS est le suivant :

- 223K€ correspondant à la charge comptabilisée,
- (129K€) sur les réserves, et
- (94K€) sur le résultat.

- (c) Les autres passifs courants s'élèvent à 3 250K€ comptabilisés en application de la norme IFRS 15, et correspondent aux paiements reçus de Mediolanum dans le cadre du contrat signé en octobre 2016 et détaillé en note 2.13.

Le contrat contenant une obligation de performance unique de fourniture de produits qui ne commencera à être satisfaite qu'à compter de la date de début de livraison des produits et jusqu'à la fin de la période contractuelle.

En conséquence, chaque paiement perçu par Acticor a été comptabilisé comme un passif de contrat (« contract liability ») à hauteur du cash reçu.

- (d) La Société a bénéficié d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Elles ont été comptabilisées conformément à IAS 20 "Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique".

S'agissant d'avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IFRS 9 au coût amorti :

L'avantage de taux est déterminé en retenant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi. Le montant résultant de l'avantage obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.

L'impact de ces avances remboursables au 01 janvier 2018 le suivant :

- 220 K€ sur les réserves,
- (1)K€ sur le résultat, et
- 219K€ sur les dettes financières

- (e) La société fait appel à des actuaires qualifiés pour réaliser une revue annuelle de la valorisation de ces plans. En application de la norme IAS 19 révisée « Avantages du personnel », le coût des services est comptabilisé en résultat opérationnel, l'intérêt net en résultat financier et les réestimations en autres éléments du résultat global. Les engagements envers le personnel s'élèvent à 8K€ au 01 janvier 2018. La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

Les provisions d'engagements de retraite sont comptabilisées en engagement hors bilan dans les comptes sociaux. En application de la norme IAS 19, la Société comptabilise les provisions d'engagements de retraite en charges de personnel. A ce titre et au regard des méthodes comptables retenues par la Société telles que décrites en note 2.10, les écarts actuariels sont reconnus en « Autres éléments du résultat global » dans les capitaux propres, le solde de la variation de l'engagement étant comptabilisé en charge.

Les engagements envers le personnel s'élèvent à 8K€ au 01 janvier 2018.

Passage des principes comptables français aux normes IFRS au 31/12/2018

○ Impact sur les capitaux propres

(en K€)	31/12/2018						
	Normes comptables françaises	Effet de la transition aux normes IFRS					Normes IFRS
				Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients	Avances remboursables	Avantages du personnel	
	31/12/2018	Emprunt obligataire convertible	Contrats de location				31/12/2018
Total des capitaux propres	9 205	-	(3)	(3 250)	299	(14)	6 237

○ Impact sur le résultat

(en K€)	31/12/2018						
	Effet de la transition aux normes IFRS						
	Normes comptables françaises	Emprunt obligataire convertible	Paie- ments fondés sur des actions	Avances remboursables	Contrats de location	Avantages du personnel	Normes IFRS
Résultat net	(5 986)	(41)	(34)	80	(3)	(5)	(5 989)

18.2 Informations financières intermédiaires et autres

18.2.1 Etats financiers consolidés audités établis en normes IFRS relatifs aux périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021

1. ETATS FINANCIERS SEMESTRIELS DE LA SOCIETE SELON LES NORMES IFRS AU 30 JUIN

1.1. ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

1.1.1. Actif

(En K€)	Notes	30/06/2021	31/12/2020
ACTIF			
Actifs non-courants			
Immobilisations incorporelles	2.3.1	713	713
Droits d'utilisation	2.3.2	68	95
Immobilisations corporelles	2.3.2	68	86
Autres actifs financiers	2.4	5	5
Total des actifs non-courants		854	899
Actifs courants			
Clients et autres débiteurs	2.5	1 180	551
Créances d'impôt	2.5	2 155	1 380
Autres actifs courants	2.5	183	603
Disponibilités	2.6	8 796	7 587
Total des actifs courants		12 315	10 121
TOTAL DE L'ACTIF		13 168	11 019

1.1.2. Passif

(En K€)	Notes	30/06/2021	31/12/2020
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	2.7	418	318
Primes liées au capital		13 021	11 639
Autres réserves		1 005	918
Report à nouveau		(4 429)	(3 508)
Résultat de l'exercice		(5 906)	(7 651)
Total des capitaux propres, part du groupe		4 110	1 717
Total des capitaux propres		4 110	1 717
Passifs non-courants			
Emprunts et dettes financières	2.9	4 426	2 400
Engagements envers le personnel	2.10	128	94
Autres provisions	2.11	543	426
Total des passifs non-courants		5 098	2 921
Passifs courants			
Emprunts et concours bancaires (part à moins d'un an)	2.9	164	162
Fournisseurs et autres créditeurs	2.12	3 796	2 970
Autres passifs courants		-	3 250
Total des passifs courants		3 961	6 382
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		13 168	11 019

1.2. ETAT DU RESULTAT GLOBAL

1.2.1. Etat du résultat net

(En K€)	Notes	30.06.2021	30.06.2020
Frais de recherche et développement, net	2.13.1	(4 379)	(2 482)
Frais généraux et administratifs, net	2.13.2	(1 258)	(735)
Charges liées au paiements en actions	2.8	(95)	(172)
Autres produits et charges opérationnels		(9)	(0)
Résultat opérationnel		(5 741)	(3 389)
Produits financiers	2.14	2	2
Charges financières		(167)	(36)
Résultat courant avant impôt		(5 906)	(3 423)
Impôt sur les sociétés		-	
Résultat net		(5 906)	(3 423)
<i>Part attribuable aux actionnaires de la société Mère</i>		<i>(5 906)</i>	<i>(3 423)</i>
<i>Intérêts minoritaires</i>			
		30.06.2021	30.06.2020
Résultat de base par action (€ / action)	2.16	(15,40)	(10,77)
Résultat dilué par action (€ / action)	2.16	(15,40)	(10,77)

1.2.2. Etat du résultat global

(En K€)	30.06.2021	30.06.2020
Résultat net	(5 906)	(3 423)
Autres éléments du résultat global		
Ecarts actuariels sur les régimes à prestations définies	(8)	(7)
Impôts sur les éléments qui ne seront pas reclassés en résultat net	0	0
Total des éléments qui ne seront pas reclassés en résultat net	(8)	(7)
<i>Eléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net</i>		
Total des éléments qui seront reclassés ultérieurement en résultat net		
Autres éléments du résultat global de l'exercice, net d'impôts	(8)	(7)
Résultat global	(5 914)	(3 430)

1.3. ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

(En K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Résultats non distribués	Total	Capitaux propres Part du groupe
Au 31 décembre 2019	318	27 397	611	(19 292)	9 033	9 033
Augmentation de capital						
Résultat de la période N				(3 423)	(3 423)	(3 423)
Paievements en actions			172		172	172
Ecart actuariels			(7)		(7)	(7)
Apurement des pertes		(15 785)		15 785		
Au 30 juin 2020	318	11 612	775	(6 930)	5 775	5 775

(En K€)	Capital	Primes liées au capital	Réserves	Résultats non distribués	Total	Capitaux propres Part du groupe
Au 31 décembre 2020	318	11 639	918	(11 158)	1 717	1 717
Augmentation de capital	100	4 955			5 055	5 055
Résultat de la période N				(5 906)	(5 906)	(5 906)
Paievements en actions			95		95	95
Ecart actuariels			(8)		(8)	(8)
Apurement des pertes		(6 729)		6 729		
Imputation frais IPO		(94)			(94)	(94)
Autres*		3 250			3 250	3 250
Au 30 juin 2021	418	13 021	1 005	(10 335)	4 110	4 110

* Dans le cadre de buy-back agreement signé avec Mediolanum (cf §2.1.2 où est décrit l'opération Mediolanum)

1.4. TABLEAUX DE FLUX DE TRESORERIE

(En K€)	Notes	30.06.2021	30.06.2020
Résultat net total consolidé		(5 906)	(3 423)
Ajustements :			
Elim. des amortissements et provisions		82	60
Elim. des résultats de cession et des pertes et profits de dilution		(1)	0
Charges et produits calculés liés aux paiements en actions	2.8	95	172
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		(5 730)	(3 192)
Elim. de la charge (produit) d'impôt		0	(0)
Elim. du coût de l'endettement financier net		115	(62)
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt		(5 615)	(3 254)
Incidence de la variation des créances		(209)	275
Incidence de la variation des dettes fournisseurs		826	237
Variation créance de CIR		(662)	(139)
Autres éléments imputés sur la prime d'émission		(94)	
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		(5 754)	(2 879)
Incidence des variations de périmètre		0	0
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	2.3	(6)	(10)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles		1	0
Variation des prêts et avances consentis		0	0
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement		(5)	(10)
Augmentation de capital	2.7	5 055	0
Emission d'emprunts	2.9	1 962	221
Remboursement d'emprunts	2.9	(50)	0
Intérêts financiers nets versés		0	0
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		6 967	221
Variation de la trésorerie		1 207	(2 668)
Trésorerie d'ouverture	2.6	7 587	12 882
Trésorerie de clôture		8 794	10 213

2. NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

2.1. ACTIVITE ET EVENEMENTS SIGNIFICATIFS

2.1.1. La Société et son activité

Fondée en 2013, Acticor Biotech est une SAS, dont le siège social est situé Hôpital Bichat - INSERM U1148 - 46 rue Henri Huchard - 75018 Paris.

Acticor Biotech est une société biotechnologique, spin-off de l'INSERM qui développe Glenzocimab, un fragment d'anticorps monoclonal (FAB) « first-in-class » dans le traitement d'urgence de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique. Le candidat médicament est actuellement en étude clinique de phase 2 en Europe.

La Société mène également un essai clinique de phase 2 en France et au Brésil dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire (SDRA) chez les patients infectés par le COVID-19.

2.1.2. Evènements significatifs de la période

Janvier 2021 : Dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir, la Société a été Lauréat du Concours d'Innovation (iNov) dans la catégorie situation d'urgence pour le développement de Glenzocimab dans l'AVC à travers une étude de phase 2/3. La Société percevra une aide d'un montant total de 1,9M€ sous forme d'avance remboursable et de subvention. Le versement de cette aide sera étalé entre 2021 et 2023.

Mars 2021 : La Société a émis au profit d'investisseurs historiques un emprunt obligataire d'un montant total en principal de 1.895.000 euros par émission de 1.895.000 OC 2021.

Juin 2021 :

La société et Mediolanum Farmaceutici S.p.a (Mediolanum) ont signé en date du 3 juin 2021 un accord intitulé « Buy-back agreement and Investment agreement » prévoyant la résiliation anticipée du contrat d'option de licence et de collaboration entrée en vigueur le 24 octobre 2016. Dans le cadre de cette résiliation, Mediolanum a rétrocédé à la Société sa quote-part des résultats relatifs au Glenzocimab et s'est engagée à ne pas utiliser ces résultats.

Cet accord prévoit qu'en contrepartie de la résiliation du contrat de 2016, Mediolanum puisse participer à une augmentation de capital d'Acticor Biotech.

Mediolanum est entrée au capital à l'issue de l'assemblée générale du 24 juin 2021 en versant un montant de 5 m€ à la société.

Les montants préalablement versés par Mediolanum au titre de la participation aux coûts de développement et comptabilisés en « contract liability » jusque-là ont été considérés comme un élément complémentaire à cette entrée au capital.

Ainsi, 3,25 M€, comptabilisés comme « contract liability » en « Autres passifs courants » à la clôture 31.12.20 ont été comptabilisés en capitaux propres dans le cadre de l'entrée au capital de Mediolanum en complément des 5 m€ versés.

2.2. METHODES ET PRINCIPES COMPTABLES

Les états financiers résumés du premier semestre 2021, arrêtés le 21 septembre 2021, ont été établis selon les normes internationales d'information financière (IFRS) publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB), telles qu'adoptées par l'Union européenne à la date de préparation des états financiers ; et conformément à la norme internationale d'information financière IAS 34 « Information financière intermédiaire ».

Les états financiers de la Société sont établis en milliers d'euros.

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société sont décrits ci-après.

S'agissant de comptes résumés, les états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin n'incluent pas l'intégralité des informations financières requises pour des états financiers annuels complets et doivent être lus conjointement avec les états financiers individuels de la Société clos au 31 décembre 2018 et états financiers consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS, et sous réserve des particularités propres à l'établissement des comptes intermédiaires décrites ci-après.

Continuité d'exploitation

Acticor est une société qui est concentrée sur l'invention et le développement de nouveaux traitements. La position déficitaire au cours des périodes présentées n'est pas inhabituelle pour une société de ce stade de développement. La Société a réussi à financer ses activités jusqu'à ce jour principalement au moyen de levée de fonds successives en capital ou via des obligations convertibles.

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenu à la clôture des comptes semestriels 2020 par le Président compte tenu des données prévisionnelles et de la capacité financière de la Société.

A la date d'arrêté des présents états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin, le Président estime que la Société sera en mesure de couvrir les besoins de financement des opérations pour les 12 prochains mois sur la base des éléments suivants :

- Niveau de la trésorerie et équivalents de trésorerie (y compris concours bancaires courants) nette au 30 juin 2021 qui s'élève à 8 794 K€ ;
- Encaissement en août 2021 du crédit impôt recherche 2020 pour un montant de 1 390 K€ ;
- Encaissement en septembre 2021 de la seconde tranche d'avance remboursable et de subvention du concours iNov pour un montant de 626 K€ ;
- Emission et souscription d'obligations simples lors de l'assemblée générale du 10 septembre 2021 pour un montant de 5 940 K€ ;
- Prévisions de consommation de trésorerie par l'activité de la société sur le second semestre 2021 et sur l'année 2022 ;

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Président au regard des données et hypothèses présentées ci-dessus. En outre, la Société a la capacité à réduire si besoin ses dépenses opérationnelles variables.

Au-delà de son horizon de liquidité, la Société aura besoin de fonds supplémentaires. Des mesures sont déjà mises en œuvre par la direction pour rechercher des financements complémentaires.

Cela pourrait inclure des levées de fonds supplémentaires auprès des investisseurs actuels, des nouveaux investisseurs et/ou la conclusion de partenariat ou opération stratégique.

2.2.2. Principales méthodes comptables

Hormis les particularités propres à l'établissement des comptes intermédiaires énoncées en Note 2.2.3 – Modalités d'établissement des états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin, les principales méthodes comptables retenues sont identiques à celles utilisées pour la préparation des comptes individuels au 31 décembre 2018 et comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS et sont présentées ci-dessous.

- **Méthodes comptables**

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers, notamment dans le cadre de l'évaluation de la charge de paiement fondé sur des actions et également sur la provision d'engagement de retraite. Ces hypothèses et estimations, qui sont établies sur la base d'informations ou situations existant à la date d'établissement des comptes, peuvent se révéler, dans le futur, différentes de la réalité. Le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif.

Les principes comptables retenus pour la préparation des états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin sont conformes aux normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne au 30 juin 2021 et disponibles sur le site : https://ec.europa.eu/info/business-economy-euro/company-reporting-and-auditing/company-reporting_fr

▪ **Nouvelles normes et interprétations d'application obligatoire à partir du 1er janvier 2021**

Les principes comptables appliqués sont identiques à ceux utilisés dans la préparation des comptes individuels au 31 décembre 2018 et comptes consolidés au 31 décembre 2019 et 2020 établis selon les normes IFRS.

La Société a appliqué les nouvelles normes suivantes qui sont obligatoires pour la période de Reporting :

- Amendements à IFRS 9, Instruments financiers, IAS 39, Instruments financiers : comptabilisation et évaluation, et IFRS 7, Instruments financiers : informations à fournir en lien avec la réforme des taux interbancaires de référence,
- Amendements à IFRS 4, Contrats d'assurance : report de la date d'entrée en vigueur d'IFRS 9.

L'application des nouvelles règles n'a pas eu d'impact sur les comptes intermédiaires.

▪ **Estimations et jugements comptables déterminants**

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Valorisation des bons de souscription, options de souscription d'actions et actions de préférence

L'évaluation de la juste valeur des bons, options de souscription d'actions et actions de préférence octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre.

Valorisation du crédit impôt recherche

L'évaluation du produit lié au crédit d'impôt recherche repose sur les modalités détaillées dans la note 2.20 relative au risque fiscal.

Valorisation des immobilisations incorporelles

L'évaluation de la valeur d'utilité des actifs incorporels repose sur une hypothèse de croissance des ventes et d'un taux d'actualisation qui reflètent les meilleures estimations du management.

Pandémie Covid-19

La Société a évalué l'impact des incertitudes créées par la pandémie de COVID-19. Au 30 juin 2021, ces incertitudes n'ont pas conduit à remettre en cause de manière sensible les estimations et jugements utilisés par la

Direction. La Société continuera de mettre à jour ces estimations et hypothèses en fonction de l'évolution de la situation. Les montants définitifs pourraient être différents de ces estimations.

2.2.3. Modalités d'établissement des états financiers semestriels selon les normes IFRS au 30 juin

- **Impôts**

La charge d'impôt du semestre est calculée sur la base d'un taux moyen effectif estimé calculé sur une base annuelle et appliqué au résultat semestriel avant impôts. Cette estimation tient compte le cas échéant de l'utilisation et de l'activation ou non de déficits reportables.

Aucun impôt n'a été constaté au 30 juin 2021.

- **Tests de perte de valeur**

Au 30 juin 2021, nous n'avons pas identifié d'indice de perte de valeur qui nécessite la mise en place d'impairment test sur les immobilisations à durée d'utilité indéterminée ou non encore amorties.

- **Engagements de retraites**

Dans le cadre de l'estimation des engagements de départ à la retraite, les hypothèses actuarielles suivantes ont été retenues pour l'ensemble des catégories de salariés (Cadre et non Cadres) :

Hypothèses	Scénario 2020.06	Scénario 2020.12	Scénario 2021.06
<u>HYPOTHESES DE CALCUL</u>			
Date des calculs	30/06/2020	31/12/2020	30/06/2021
Inflation	(incluse dans les autres paramètres)	(incluse dans les autres paramètres)	(incluse dans les autres paramètres)
<u>HYPOTHESES ECONOMIQUES</u>			
Taux d'actualisation (inflation incluse)	1,02%	0,88%	1,05%
Profil de carrière (inflation incluse)	2,50 %	2,50 %	2,50 %
Taux de charges sociales	43,00 %	43,00 %	43,00 %
<u>HYPOTHESES DE COMPORTEMENTS</u>			
Turnover	nul	nul	nul
Tables de mortalité	INSEE 2013-2015	INSEE 2013-2015	INSEE 2013-2015
Age de départ à la retraite			
Cadres	66 ans	66 ans	66 ans
Non Cadres	64 ans	64 ans	64 ans
Modalité de départ à la retraite	Départ volontaire	Départ volontaire	Départ volontaire

Aucun départ à la retraite n'a été constaté sur le premier semestre 2021.

- **Subventions d'exploitation**

Conformément à la norme IAS 20, les subventions publiques, y compris les subventions non monétaires évaluées à la juste valeur, ne sont comptabilisées que lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- l'entité se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les subventions publiques sont comptabilisées en produits, sur une base systématique sur les périodes nécessaires pour les rattacher aux coûts liés qu'elles sont censées compenser.

Dans le cas de subventions publiques ayant vocation à compenser des éléments du compte de résultat par le biais d'un emprunt à taux bonifié et que ce taux est définitivement acquis, les économies réalisées du fait du taux bonifié s'analysent comme une subvention d'exploitation et sont comptabilisées en diminution des charges ou en revenus en fonction des modalités prévues au contrat au titre du financement.

Le montant résultant de l'avantage obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.

- **Frais engagés dans le cadre d'une opération d'introduction en bourse**

Conformément à la norme IAS 32 les frais engagés et directement attribuable à l'opération d'introduction en bourse amenant à l'émission d'actions nouvelles ont été comptabilisé en moins de la prime d'émission.

2.3. IMMOBLISATIONS INCORPORELLES ET CORPORELLES

2.3.1. Immobilisations incorporelles

Aucun mouvement n'est à constater sur le 1er semestre 2021.

Les immobilisations incorporelles s'analysent comme suit :

(En K€)	31/12/2020	Variation de périmètre	Augmentation	Diminution	30/06/2021
Brevets, licences et marques	713	-			713
Total brut des immobilisations incorporelles en cours	713	-	-	-	713

(En K€)	31/12/2019	Variation de périmètre	Augmentation	Diminution	30/06/2020
Brevets, licences et marques	713	-			713
Total brut des immobilisations incorporelles en cours	713	-	-	-	713

Ces immobilisations à durée de vie déterminée n'étant pas mises en service, aucun amortissement n'a été comptabilisé jusqu'à présent.

2.3.2. Immobilisations corporelles et droits d'utilisation

Droits d'utilisation

Les mouvements des droits d'utilisation s'analysent comme suit :

(En K€)	31/12/2020	Augmentation	Diminution	30/06/2021
Droit d'utilisation	217			217
Total brut des droits d'utilisation	217	0	0	217
Amt/Dép. droit d'utilisation	(122)	(27)		(149)
Total amort. / dép. des droits d'utilisation	(122)	(27)	0	(149)
Total net des droits d'utilisation	95	(27)	0	68

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	30/06/2020
Droit d'utilisation	223			223
Total brut des immobilisations corporelles	223	0	0	223
Amt/Dép. droit d'utilisation	(70)	(28)		(98)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(70)	(28)	0	(98)
Total net des immobilisations corporelles	153	(28)	0	125

Immobilisations corporelles Les mouvements d'immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

(En K€)	31/12/2020	Augmentation	Diminution	30/06/2021
Installations tech, matériel & outillage	34			34
Matériel de bureau	18			18
Matériel informatique	51	6	(9)	48
Autres immobilisations corporelles	65			65
Total brut des immobilisations corporelles	168	6	(9)	165
Amt/Dép. Matériel de bureau	(4)	(2)		(6)
Amt/Dép. Matériel informatique	(25)	(8)	9	(23)
Amt/Dép. install tech, matériel & outil.	(27)	(3)		(29)
Amt/Dép. autres immobilisations corp.	(27)	(12)		(39)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(82)	(24)	9	(97)
Total net des immobilisations corporelles	86	(18)	(0)	68

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	30/06/2020
Installations tech, matériel & outillage	34			34
Matériel de bureau	13	1		14
Matériel informatique	35	2		37
Autres immobilisations corporelles	32	7		39
Total brut des immobilisations corporelles	115	10	0	125
Amt/Dép. Matériel de bureau	(2)	(1)		(3)
Amt/Dép. Matériel informatique	(13)	(5)		(18)
Amt/Dép. install tech, matériel & outil.	(20)	(3)		(23)
Amt/Dép. autres immobilisations corp.	(5)	(2)		(7)
Total amort. / dép. des immobilisations corporelles	(39)	(12)	0	(51)
Total net des immobilisations corporelles	75	(2)	0	74

2.4. ACTIFS FINANCIERS

Le détail des actifs financiers peut être présenté comme suit :

Détail des actifs financiers :

(En K€)	31/12/2020	Augmentation	Diminution	Variations de Périmètre	Reclassements et mises au rebut	30/06/2021
Titres de participation						
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	5					5
Total brut des immobilisations financières	5	0	0	0	0	5

(En K€)	31/12/2019	Augmentation	Diminution	Variations de Périmètre	Reclassements et mises au rebut	30/06/2020
Titres de participation						
Prêts, cautionnements et autres créances - non courants	5					5
Total brut des immobilisations financières	5	0	0	0	0	5

2.5. CLIENTS ET AUTRES DEBITEURS

L'analyse des créances clients au 30 juin 2021 est la suivante :

En K€	31/12/2020	Augmentation	Diminution	Entrée de périmètre	30/06/2021
Fournisseurs débiteurs	2		- 1		0
Créances sur personnel & org. sociaux	9	1			11
Créances fiscales - hors IS - courant	529	71			600
Autres créances - courant	11	264	- 11		264
Débiteurs divers		304			304
Clients et autres débiteurs	551	641	- 12	-	1 180
Etat, impôt sur les bénéfices- créances courant	1 507	780	- 118		2 169
Dépréciation CIR	- 127	- 4	118		- 14
Créances d'impôt	1 380	775	-		2 155
Charges constatées d'avance	603	183	- 603		183
Autres actifs courants	603	183	- 603		183

Au premier semestre 2021 :

Les Clients et autres débiteurs sont constituées :

- De la subvention à recevoir du concours iNov en fonction de l'avancement pour un montant de 304 K€ ;
- D'une avance de 264K€ liée à la mise en place de l'essai clinique Actisave.

La créance de CIR 2016 de 118K€ a été intégralement remboursée par l'administration fiscale en janvier 2021. De fait, la société a repris la dépréciation de créance sur le CIR 2016 pour 118k€ et a enregistré une provision pour risques et charges du même montant PRC tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. (Voir note 2.11)

La créance de CIR du premier semestre 2021 d'un montant de 780 K€ fait l'objet d'une dépréciation de créance à hauteur de 4K€ sur la base du risque identifié et détaillé en 2.20.

Les charges constatées d'avance sont liées à l'activité courant de la Société et correspondent essentiellement à des dépenses de recherche et développement

2.6. TRESORERIE, EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

Trésorerie et équivalents de trésorerie (Montants en K€)	30.06.2021	31.12.2020
Disponibilités	8 796	7 587
Intérêts courus	(2)	(2)
Total	8 794	7 585

2.7. CAPITAL

Le capital social est fixé au 30 juin 2021 à la somme de 418 380 Euros à la suite d'une émission au bénéfice de Mediolanum qui les a souscrits :

- 55.000 actions ordinaires nouvelles, d'une valeur nominale de 1 euro, soit un total de 55.000 euros ainsi que,
- 45.455 actions ordinaires, d'une valeur nominale de 1 euros, soit un total de 45 455 euros.

Le capital social est divisé en 418 380 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1€.

Ce nombre s'entend hors BSA et BCE octroyés aux dirigeants, aux salariés ; aux consultants ou conseillers pour la Société ou aux membres du Conseil d'Administration.

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la société depuis sa création :

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions total	Valeur nominale	Capital social total
2014	Constitution	37 000		37 000	37 000	1,00 €	37 000
23/01/2015	Emission en numéraire	14 473	535 501	14 473	51 473	1,00 €	51 473
28/01/2015	Emission en numéraire	1 079	39 923	1 079	52 552	1,00 €	52 552
31/03/2015	Emission en numéraire	2 000	74 000	2 000	54 552	1,00 €	54 552
11/04/2016	Emission en numéraire	13 094	707 076	13 094	67 646	1,00 €	67 646
12/05/2016	Emission en numéraire	7 742	418 068	7 742	75 388	1,00 €	75 388
26/05/2016	Emission en numéraire	910	49 140	910	76 298	1,00 €	76 298
08/06/2016	Emission en numéraire	1 789	96 606	1 789	78 087	1,00 €	78 087
10/06/2016	Emission en numéraire	1 089	58 806	1 089	79 176	1,00 €	79 176
17/06/2016	Emission en numéraire	635	34 290	635	79 811	1,00 €	79 811
30/06/2016	Emission en numéraire	427	23 058	427	80 238	1,00 €	80 238
31/01/2017	Emission en numéraire	13 636	736 344	13 636	93 874	1,00 €	93 874
27/03/2017	Emission en numéraire	2 353	127 062	2 353	96 227	1,00 €	96 227
12/06/2017	Emission en numéraire d'ABSA	2 688	217 728	2 688	98 915	1,00 €	98 915
13/11/2017	Emission en numéraire d'ABSA	4 649	376 569	4 649	103 564	1,00 €	103 564
19/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	751	60 831	751	104 315	1,00 €	104 315
20/12/2017	Emission en numéraire d'ABSA	3 658	296 298	3 658	107 973	1,00 €	107 973
20/04/2018	Conversion des OC en ABSA	12 174	786 462	12 174	120 147	1,00 €	120 147
02/08/2018	Emission en numéraire	59 260	7 940 840	59 260	179 407	1,00 €	179 407
18/10/2018	Conversion des OC en ABSA	15 187	1 321 277	15 187	194 594	1,00 €	194 594
24/10/2018	Emission en numéraire d'ABSA	54 546	5 945 514	54 546	249 140	1,00 €	249 140
25/10/2019	Emission par apport en nature	7 726	842 134	7 726	256 866	1,00 €	256 866
28/10/2019	Emission en numéraire d'ABSA	61 059	6 655 431	61 059	317 925	1,00 €	317 925
03/06/2021	Autres *		3 250 000			N/A	317 925
24/06/2021	Emission en numéraire	55 000		55 000	372 925	1,00 €	372 925
24/06/2021	Emission en numéraire d'ABSA	45 455	4 954 595	45 455	418 380	1,00 €	418 380

* Dans le cadre de buy-back agreement signé avec Mediolanum (cf §2.1.2 où est décrit l'opération Mediolanum)

La société a également émis des plans de bons de souscription d'actions (BSA) et des plans de souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises (BSPCE) dont le détail est décrit dans la note 2.8.

2.8. PAIEMENTS FONDÉS EN ACTIONS

Plan	Charge à comptabiliser antérieurement au 01.01.2018	Charge à comptabiliser sur l'année 2018	Charge à comptabiliser sur l'année 2019	Charge à comptabiliser sur l'année 2020	Charges à comptabiliser au 30.06.2020 par plan	Charges à comptabiliser au 30.06.2021 par plan	Charges totales comptabilisées au 30.06.2021 par plan
BSA 2014	50 419	2 590	0	0	0	0	53 009
BSA 2016	48 841	14 093	4 417	0	0	0	67 351
BSA 2018	0	0	54 446	37 095	21 701	9 514	101 055
BSA 2019	0	0	14 943	81 510	40 643	40 531	136 984
TOTAL BSA	99 260	16 683	73 806	118 605	62 344	50 044	358 398
BSPCE 2014	60 427	3 092	0	0	0	0	63 519
BSPCE 2016	63 185	14 093	4 417	0	0	0	81 695
BSPCE 2018-1	0	0	193 828	131 673	77 077	33 659	359 160
BSPCE 2018-2	0	0	3 721	72 493	32 282	11 563	87 777
TOTAL BSPCE	123 612	17 185	201 966	204 166	109 360	45 222	592 151
TOTAL	222 872	33 868	275 772	322 771	171 704	95 267	950 550

Conformément à IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres. La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres accordés aux employés, dirigeants, membres du conseil stratégique et prestataires externes tels que des consultants.

Le modèle utilisé pour évaluer la juste valeur des BSA et BSPCE est déterminée par application du modèle Black & Scholes, méthode généralement utilisée en l'absence de statistiques suffisantes sur le comportement d'exercice des options au niveau de la société.

Les variables utilisées comprennent notamment la valeur des actions, la volatilité attendue de la valeur de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action retenu est égal au cours de bourse ou au prix de souscription des investisseurs ou par référence à des valorisations internes ;
- Le taux sans risque a été fixé sur la base d'un taux de rendement d'une obligation zéro coupon ;
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un panel d'entreprises cotées comparables du secteur des biotechnologies (Genfit, Transgene, Onxeo, Innate Pharma, Valvena) dont la profondeur d'historique était suffisante pour estimer la volatilité de chaque plan à la date d'attribution

La méthode de Black & Scholes suppose que l'option ne peut s'exercer qu'à un seul moment dans le temps. L'exercice est supposé se réaliser à la moitié de la durée de vie des BSA et des BSPCE.

2.9. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES

Principes comptables

Passifs financiers au coût amorti

Sauf indication contraire, les emprunts et dettes financières sont comptabilisés selon la méthode du coût amorti avec séparation éventuelle des dérivés incorporés, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE ») conformément à la norme IFRS 9.

Les charges d'intérêts calculées selon la méthode du taux d'intérêt effectif sont comptabilisées au compte de résultat dans le poste « Charges financières » sur la durée de la dette ou de l'emprunt financier.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

La répartition courant/non courant des dettes financières est la suivante :

Montants en K€	31/12/2020	Augmentation	Diminution	30/06/2021
Autres emprunts et dettes assimilées	1053	99	-50	1102
Avances remboursables	1053	99	-50	1102
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	47		-31	16
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	47	0	-31	16
Emprunts auprès établis. de crédit	1300			1300
Emprunt obligataire hybride (obligations convertibles)		2008		2008
Dettes financières non courantes	2400	2107	-81	4425
Autres emprunts et dettes assimilées	100	50	-50	100
Avances remboursables	100	50	-50	100
Emprunts auprès établis. de crédit - credit-bail	62		1	62
Dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16)	62	0	1	62
Concours bancaires - Trésorerie passive	2	2	-2	2
Concours bancaires courants	2	2	-2	2
Dettes financières courantes	164	52	-52	164

2.9.1. Avances remboursables

Avance conditionnée INNOV

Le 2 février 2021, Acticor a obtenu de BPIFRANCE FINANCEMENT une avance récupérable remboursable avec un taux d'actualisation de 0,59% portant sur « le développement du Glenzocimab, fragment d'anticorps monoclonal comme nouvelle thérapie antithrombotique d'urgence utilisable dans les 12 premières heures après l'apparition des premiers symptômes, pour traiter l'AVC ischémique à travers une étude clinique IIb/III » d'un montant total maximum de 629 042 €.

Sauf échec du programme, le déclenchement des remboursements intervient à compter du 31 décembre 2024, par échéance trimestrielle sur une durée de 2 ans.

Au 30 juin 2021, Acticor a perçu 67 K€ de cette avance.

	Avance OSEO	Avance CMI Phase 2	Avance conditionnée Innov	Total
2018	100			100
2019	100			100
2020	50			50
2021	100			100
2022	100	290		390
2023	50	290		340
2024		290		290
2025		290	322	612
2026			322	322
Total des remboursements	500	1 160	643	2 303

L'évolution des avances remboursables se présente sur la période se présente ainsi :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montants en k€)	Avance "Aide à l'innovation"	Avance conditionnée CMI Phase 2	Avance conditionnée Innov
Au 30 juin 2020			
Encaissement		221	
Remboursement			
Subventions		68	
Charges financières		32	
Au 30 juin 2021			
Encaissement			67
Remboursement	-50		
Subventions			19
Charges financières	8	41	2

Par ailleurs, le solde des avances remboursables se présente comme suit :

(Montants en K€)	SOLDE DES AVANCES REMBOURSABLES
Au 30 juin 2020	1154
Au 31 décembre 2020	1153
Au 30 juin 2021	1203

2.9.2. Emprunts obligataires

Un contrat d'émission d'obligations convertibles en actions a été conclu en date du 5 mars 2021, pour un montant maximum en principal de 1 895 000€, rémunéré au taux annuel de 8%.

Les modalités encadrant les obligations convertibles sont données par la norme IAS 32 précisant que l'obligation convertible comporte deux composantes :

- une composante dette qui matérialise les flux de trésorerie reçu ou donné par l'obligation ;
- une option de conversion qui peut être qualifiée soit d'instrument de capitaux propres, soit de dérivé

L'analyse du contrat de ces obligations convertibles conduit à considérer l'option de conversion comme un dérivé financier. La valorisation de ce dernier est nulle à la date d'émission ainsi qu'au 30 juin 2021.

La composante dette est évaluée au cout amorti sur la base d'un TIE de 19,1%.

Au 30 juin 2021 le montant de la dette s'élève à 2 008 k€.

2.9.3. Dette liée aux obligations locatives

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement (Montants en K€)	30.06.2021	31.12.2020
Total dettes financières	78	109
Part à moins d'un an	62	62
Part d'un an à 5 ans	16	47
Part à plus de 5 ans		

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement (Montants en K€)	30.06.2020	31.12.2019
Total dettes financières	140	167
Part à moins d'un an	60	55
Part d'un an à 5 ans	80	112
Part à plus de 5 ans		

Le tableau suivant présente l'évolution des dettes financières liées à l'application de la norme IFRS 16.

Montants en K€	EVOLUTION DES DETTES FINANCIERES- PASSIF DE LOCATION
Au 31 décembre 2019	167
(+) Contrats de location conclus sur la période	
(-) Diminution de la dette financière relative au droit d'utilisation	-27
(-) Paiement d'avance	
Au 30 juin 2020	140
Au 31 décembre 2020	109
(+) Contrats de location conclus sur la période	
(-) Diminution de la dette financière relative au droit d'utilisation	-31
(-) Paiement d'avance	
Au 30 juin 2021	78

2.10. ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL

Les caractéristiques descriptives et les hypothèses actuarielles retenues ont été exposées en note 2.2.3.:

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

Montants en K€	Engagement de retraite
Au 31 décembre 2020	94
Coût des services rendus	26
Charges d'intérêts	0
Gains et pertes actuariels	8
Au 30 juin 2021	128

Montants en K€	Engagement de retraite
Au 31 décembre 2019	47
Coût des services rendus	15
Charges d'intérêts	0
Gains et pertes actuariels	7
Au 30 juin 2020	70

2.11. PROVISIONS

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

En K€	31/12/2020	Dotations de l'exercice	30/06/2021
Autres provisions pour risques - non courant	426	118	543
Total Provisions pour risques	426	118	543

En K€	31/12/2019	Dotations de l'exercice	30/06/2020
Autres provisions pour risques - non courant	130	283	413
Total Provisions pour risques	130	283	413

Au cours du 1^{er} semestre 2021, le complément de CIR au titre de l'année 2016 a été encaissé par la société. Considéré comme à risque (cf 2.5), ce complément avait fait l'objet d'une dépréciation de créance. Suite à ce remboursement, le risque est à présent couvert par une provision pour risques et charges enregistrée au 30 juin 2021 pour un montant équivalent soit 118k€.

Les provisions seront prises par la Société à l'issue de la période de prescription de 3 ans suivant l'année du dépôt de la déclaration.

2.12. AUTRES DETTES COURANTES

La juste valeur des passifs courants est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement.

Autres dettes courantes (Montants en K€)	30.06.2021	31.12.2020
Fournisseurs et comptes rattachés	3 331	2 715
Personnel et comptes rattachés	273	106
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	119	113
Taxe sur la valeur ajoutée	27	12
Autres impôts, taxes et assimilés	46	23
Total fournisseurs et autres créditeurs	3 796	2 970
Produits constatés d'avance	0	3 250
Total Autres passifs courants	0	3 250
Total autres dettes courantes	3 796	6 220

« Autres passifs courants »

En 2016 La Société avait conclu un contrat de collaboration de recherche et de développement avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a (Mediolanum) entré en vigueur le 24 octobre 2016.

Ce contrat comprenait les dispositions suivantes :

- Mediolanum contribuait au financement d'activités de recherche et développement du candidat médicament ACT-017, conformément à un plan de développement de ce dernier dans l'indication accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à la fin du premier essai clinique de phase II en versant un total de 3,25 m€ payable comme suit :
 - **1 million €** versé en novembre 2016 à titre d'avance forfaitaire sur frais développement, non remboursable, couvrant notamment la réalisation de la première étude de toxicologie réglementaire et les activités associées ;
 - **1 million €** versé en mai 2017 au titre d'acompte forfaitaire sur frais de développement, non remboursable, en préparation du démarrage de l'étude clinique de phase 1 à payer en 2017 - uniquement si et après qu'Acticor Biotech ait d'abord obtenu le premier financement et obtenu les résultats de la première étude de toxicologie réglementaire et sous réserve du droit de Mediolanum de résilier le présent contrat si sa due diligence de propriété intellectuelle n'est pas achevée à sa pleine satisfaction ;
 - **1,25 millions €** à titre de paiement forfaitaire sur frais de développement, non remboursable, en préparation du début de la première étude clinique de phase 2 à payer - uniquement si et après qu'Acticor Biotech ait obtenu le deuxième financement. La dernière tranche a été versée en janvier 2018
- En contrepartie de sa contribution financière, Mediolanum devenait copropriétaire à hauteur de 25% des résultats relatifs à ACT-017, étant précisé que Mediolanum n'avait pas le droit d'utiliser sa part de propriété intellectuelle en dehors de l'accord de licence.
- Au terme de ce contrat, Mediolanum bénéficiait aussi d'une option de licence, exerçable pendant la durée du plan de développement. Cette option lui permettait d'obtenir une licence exclusive moyennant redevance sur la propriété intellectuelle et le savoir-faire propre d'Acticor Biotech afin de distribuer le médicament ACT-017 en Italie, en France et à Monaco, ainsi qu'un droit de première négociation pour reprendre le projet si, une fois l'option exercée, la Société décidait de cesser le développement du produit. Dans le cadre de cette licence, il était prévu qu'Acticor Biotech ait eu la charge de la fabrication du candidat médicament.

Au regard des normes IFRS, la licence n'est pas considérée une obligation de performance distincte du contrat de fourniture.

En effet la licence imposait que ce soit Acticor qui fabrique les produits sans lesquels la licence de distribution ne peut être utilisée. Mediolanum n'aurait donc pas pu tirer d'avantages économiques de cette licence prise

indépendamment. La licence n'est donc pas à considérer comme une obligation de performance distincte du contrat de fourniture.

Le contrat contient donc une obligation de performance unique de fourniture de produits qui ne commencera à être satisfaite qu'à compter de la date de début de livraison des produits et jusqu'à la fin de la période contractuelle. En conséquence, il convient d'analyser le contrat comme un contrat de fourniture de produits et non comme une copropriété du développement et/ou une licence. Dans les comptes IFRS, à chaque paiement perçu par Acticor Biotech il a été comptabilisé un passif de contrat (« contract liability ») à hauteur du paiement reçu.

Comme indiqué dans la note 2.1.2, suite à la signature du « Buy-back agreement and Investment agreement » entre Mediolanum et la Société les 3,25 M€ comptabilisés en « Autres passifs courant » au 31.12.20 ont été comptabilisés en capitaux propres dans le cadre de l'entrée au capital de Mediolanum en complément des 5 m€ versés.

2.13. VENTILATION DES CHARGES ET PRODUITS PAR FONCTION

Principes comptables

La Société présente son compte de résultat par fonction dans deux catégories :

- Recherche et développement et
- Frais généraux et administratifs.

Les charges sont réparties sur la base d'une comptabilité analytique.

Le crédit d'impôt recherche ainsi que les subventions d'exploitation sont présentés en subvention en diminution des coûts de recherche et développement. Les subventions d'exploitation sont enregistrées en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.13.1. Recherche et développement

Le tableau ci-dessous présente la répartition des dépenses de recherche et développement par nature des dépenses engagées :

Recherche et développement (Montants en K€)	30.06.2021	30.06.2020
Etudes et recherches	(4 592)	(2 137)
Honoraires	(333)	(342)
Charges de personnel	(678)	(414)
Charges liées aux engagements de retraite	(17)	(10)
Charges de location	(31)	(81)
Licences		
Amortissements, dépréciations et provisions pour risques et charges liés au CIR	(4)	(4)
Autres	(8)	(7)
Crédit d'impôt recherche	780	422
Subventions	504	91
Frais de recherche et développement, net	(4 379)	(2 482)

2.13.2. Frais généraux et administratifs

Frais généraux et administratifs (Montants en K€)	30.06.2021	30.06.2020
Etudes et recherches	(33)	(49)
Frais de déplacement et missions	(13)	(28)
Charges de location	(4)	(2)
Assurances	(33)	(14)
Dépenses de publicité	(10)	(31)
Honoraires	(659)	(256)
Charges de personnel	(373)	(256)
Charges liées aux engagements de retraite	(9)	(6)
Amortissement et dépréciation	(51)	(40)
Autres	(72)	(52)
Frais généraux et administratifs, net	(1 258)	(735)

2.14. RESULTAT FINANCIER NET

Le résultat financier au premier semestre se présente comme suit :

(Montants en K€)	30.06.21	30.06.20
Charges d'intérêts	(114)	(2)
Charges d'actualisation liées à IAS 20	(51)	(32)
Pertes de change	(2)	(2)
Total des charges financières	(167)	(36)
Gains de change	2	2
Total des produits financiers	2	2
Résultat financier net	(165)	(34)

2.15. RESULTAT PAR ACTION

Le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action, compte tenu du caractère anti dilutif des émissions d'obligations convertibles.

Résultat par action	30.06.2021	30.06.2020
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés	383 415	317 925
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(5 906)	(3 423)
Résultat de base par action (€ / action)	(15,40)	(10,77)
Résultat dilué par action (€ / action)	(15,40)	(10,77)

2.16. INFORMATION SECTORIELLE

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel : la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

Les actifs, les pertes opérationnelles ainsi que les frais de recherche et développement sont localisés en France.

2.17. PARTIES LIEES

Il n'y a pas eu de changement significatif en termes de transactions avec les parties liées par rapport à celles déclarées dans les derniers états financiers annuels.

2.18. ENGAGEMENTS CONTRACTUELS HORS BILAN

Caution

Une caution bancaire a été fournie au profit de la Régie Immobilière de la Ville de Paris (RIVP) propriétaire des locaux de la « Pépinière paris Santé Cochin » pour 11 K€.

Obligation au titre des avances conditionnées CMI PHASE 2

ACTICOR s'engage à verser à BPI FINANCEMENT, un montant complémentaire dès lors que le chiffre d'affaires hors taxes cumulé et/ou les montants des revenus hors taxes cumulés, issus du projet, aura atteint un montant de 30.000.000 euros. Ce montant complémentaire sera déterminé à l'issue du remboursement des échéances correspondant à l'avance récupérable. Il représentera 40% du montant de l'avance récupérable effectivement remboursée. Cette somme sera versée en deux échéances égales sur les deux années consécutives suivant l'atteinte du seuil susmentionné.

En tout état de cause, la période totale incluant les remboursements forfaitaires et les versements complémentaires est limitée à 10 ans à compter du remboursement des échéances correspondant à l'avance récupérable

Obligation au titre de contrats

- Contrat liant ACTICOR à CMS (asset Transfer and License agreement)

ACTICOR s'engage à fournir exclusivement les produits issus de leur collaboration à CMS dans les conditions de prix suivant :

- Pour les produits finis : en appliquant une marge par rapport au coût de production.
- Pour les échantillons de produits cliniques : au coût de fabrication réellement supporté.

- Contrat liant SATT OUEST VALORISATION à ACTICOR (Contrat de sous-licence exclusive de brevet).

Il est prévu le versement des redevances suivantes par ACTICOR :

- Redevances sur l'exploitation directe et / ou indirecte
- Minimum annuel de redevance

- Contrat liant Inserm à ACTICOR (Contrat de sous-licence exclusive de brevet)

Il est prévu le versement des redevances suivantes par ACTICOR :

- « Des milestones » de développement basé sur les phases d'avancement des travaux réalisés par Acticor ;
- Redevances sur l'exploitation directe ;
- Redevances sur l'exploitation indirecte ;

2.19. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS

Acticor Biotech peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, l'entité met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

Acticor Biotech n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- Les disponibilités et les actifs financiers incluent des comptes à terme,
- Aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Acticor Biotech fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme inexistantes.

Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

Risque de liquidité

Se référer à la note 2.2.1.

Risque fiscal

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés par l'État français aux sociétés françaises de la Société afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. En l'absence de résultat imposable et compte tenu du statut de PME communautaire des sociétés bénéficiaires, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation.

Le crédit d'impôt recherche est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées. Le crédit d'impôt recherche est présenté au compte de résultat en subvention au niveau des « frais de recherche et développement.

A compter de l'exercice 2018, la Société, s'appuyant sur une jurisprudence récente du Conseil d'Etat, a ajusté la méthode de calcul de ses dépenses éligibles au crédit d'impôts recherche (« CIR »). La Société ne pouvant exclure le risque que les services fiscaux tentent de remettre en cause la nouvelle méthode de calcul retenue, elle a décidé de provisionner dans ses comptes un montant correspondant à la différence entre le montant du CIR résultant de la nouvelle méthode de calcul et le montant du CIR qui aurait résulté de la méthode de calcul utilisée antérieurement à l'intervention de la jurisprudence précitée. Cette provision prend initialement la forme d'une provision pour dépréciation de la créance de CIR. Une fois la créance de CIR correspondante remboursée, la provision pour dépréciation de créance est reprise et la Société dote une provision pour risque (« PRC ») pour le même montant tant que le droit de reprise de l'administration fiscale n'est pas éteint. Les provisions seront reprises par la Société à l'issue de la période de prescription de 3 ans suivant l'année du dépôt de la déclaration.

2.20. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

- Le 1^{er} juillet 2021, la Société annonce avoir recruté l'ensemble des patients prévus au protocole de l'essai Actimis, son étude de phase 1b/2a avec le glenzocimab, un nouveau fragment d'anticorps monoclonal humanisé destiné aux patients souffrant d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu.
- Le 23 juillet 2021, la Société annonce avoir recruté l'ensemble des patients prévus au protocole de l'essai Garden, son étude d'efficacité avec le glenzocimab dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au Covid-19.
- En Août 2021, la Société a reçu le remboursement intégral du CIR 2020 pour un montant de 1 390 K€.

18.2.2 Comptes sociaux historique en normes françaises pour l'exercice 2018

Bilan

Présenté en Euros

ACTIF	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)			Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)	Variation
	Brut	Amort.prov.	Net	Net	
Capital souscrit non appelé (0)					
Actif immobilisé					
Frais d'établissement					
Recherche et développement					
Concessions, brevets, droits similaires					
Fonds commercial					
Autres immobilisations incorporelles					
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles					
Terrains					
Constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	34 116	13 048	21 069	27 892	- 6 823
Autres immobilisations corporelles	63 432	7 231	56 201	1 733	54 468
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
Participations évaluées selon mise en équivalence					
Autres participations					
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	4 072		4 072	6 750	- 2 678
TOTAL (I)	101 620	20 279	81 341	36 375	44 966
Actif circulant					
Matières premières, approvisionnements					
En-cours de production de biens					
En-cours de production de services					
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances et acomptes versés sur commandes					
Clients et comptes rattachés				1 252 160	-1 252 160
Autres créances					
. Fournisseurs débiteurs	765		765	2 072	- 1 307
. Personnel					
. Organismes sociaux	2 400		2 400		2 400
. Etat, impôts sur les bénéfices	353 457		353 457	125 675	227 782
. Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	539 144		539 144	436 599	102 545
. Autres	21 632		21 632		21 632
Capital souscrit et appelé, non versé					
Valeurs mobilières de placement					
Disponibilités	10 189 849		10 189 849	79 851	10 109 998
Instruments de trésorerie					
Charges constatées d'avance	160 551		160 551	6 236	154 315
TOTAL (II)	11 267 797		11 267 797	1 902 594	9 365 203
Charges à répartir sur plusieurs exercices (III)					
Primes de remboursement des obligations (IV)					
Ecart de conversion actif (V)					
TOTAL ACTIF (0 à V)	11 369 417	20 279	11 349 138	1 938 968	9 410 170

Bilan (suite)

Présenté en Euros

PASSIF	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)	Variation
Capitaux Propres			
Capital social ou individuel (dont versé : 249 140)	249 140	107 973	141 167
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	19 871 643	3 877 550	15 994 093
Ecart de réévaluation			
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves			
Report à nouveau	-5 071 460	-2 220 759	-2 850 701
Résultat de l'exercice	-5 681 719	-2 850 700	-2 831 019
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
Résultat de l'exercice précédent à affecter			
TOTAL (I)	9 367 604	-1 085 937	10 453 541
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées	1 283 276	941 638	341 638
TOTAL (II)	1 283 276	941 638	341 638
Provisions pour risques et charges			
Provisions pour risques	129 879		129 879
Provisions pour charges			
TOTAL (III)	129 879		129 879
Emprunts et dettes			
Emprunts obligataires convertibles		780 718	- 780 718
Autres Emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit			
. Emprunts			
. Découverts, concours bancaires	2 347	3 677	- 1 330
Emprunts et dettes financières diverses			
. Divers			
. Associés	270	148	122
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	514 609	1 196 073	- 681 464
Dettes fiscales et sociales			
. Personnel	17 147	13 341	3 806
. Organismes sociaux	27 335	20 789	6 546
. Etat, impôts sur les bénéfices			
. Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	4 155	66 499	- 62 344
. Etat, obligations cautionnées			
. Autres impôts, taxes et assimilés	2 514	2 023	491
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes			
Instruments de trésorerie			
Produits constatés d'avance			
TOTAL (IV)	568 379	2 083 267	-1 514 888
Ecart de conversion passif(V)			
TOTAL PASSIF (I à V)	11 349 138	1 938 968	9 410 170

Compte de résultat

Présenté en Euros

Présenté en Euros					
	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)	Variation absolue	%	
	France	Exportations	Total	Total	
Ventes de marchandises					
Production vendue biens					
Production vendue services					
Chiffres d'affaires Nets					
Production stockée					
Production immobilisée					
Subventions d'exploitation		463 270	441 638	21 632	4,90
Reprises sur amort. et prov., transfert de charges			2 257 200	-2 257 200	-100
Autres produits		50 025	5	50 020	N/S
Total des produits d'exploitation (I)		513 295	2 698 843	-2 185 548	-80,98
Achats de marchandises (y compris droits de douane)					
Variation de stock (marchandises)					
Achats de matières premières et autres approvisionnements		52 661	25 583	27 078	105,84
Variation de stock (matières premières et autres approv.)					
Autres achats et charges externes		5 959 987	5 360 963	599 024	11,17
Impôts, taxes et versements assimilés		3 051	1 773	1 278	72,08
Salaires et traitements		196 753	161 828	34 925	21,58
Charges sociales		28 740	26 640	2 100	7,88
Dotations aux amortissements sur immobilisations		10 104	6 338	3 766	59,42
Dotations aux provisions sur immobilisations					
Dotations aux provisions sur actif circulant					
Dotations aux provisions pour risques et charges		129 879		129 879	N/S
Autres charges		110 039	60 005	50 034	83,38
Total des charges d'exploitation (II)		6 491 215	5 643 130	848 085	15,03
RESULTAT EXPLOITATION (I-II)		-5 977 920	-2 944 287	-3 033 633	103,03
Quotes-parts de résultat sur opérations faites en commun					
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)					
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)					
Produits financiers de participations					
Produits des autres valeurs mobilières et créances					
Autres intérêts et produits assimilés					
Reprises sur provisions et transferts de charges					
Différences positives de change		341		341	N/S
Produits nets sur cessions valeurs mobilières placement					
Total des produits financiers (V)		341		341	N/S
Dotations financières aux amortissements et provisions					
Intérêts et charges assimilées		54 764	30 738	24 026	78,16
Différences négatives de change					
Charges nettes sur cessions valeurs mobilières de placement					
Total des charges financières (VI)		54 764	30 738	24 026	78,16
RESULTAT FINANCIER (V-VI)		-54 423	-30 738	- 23 685	77,05
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)		-6 032 343	-2 975 025	-3 057 318	102,77

Compte de résultat (suite)

Présenté en Euros

	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)	Variation absolue	%
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				
Produits exceptionnels sur opérations en capital				
Reprises sur provisions et transferts de charges				
Total des produits exceptionnels (VII)				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion				
Charges exceptionnelles sur opérations en capital				
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions				
Total des charges exceptionnelles (VIII)				
RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)				
Participation des salariés (IX)				
Impôts sur les bénéfices (X)	-350 624	-124 325	- 226 299	182,02
Total des Produits (I+III+V+VII)	513 636	2 698 843	-2 185 207	-80,97
Total des charges (II+IV+VI+VII+IX+X)	6 195 355	5 549 543	645 812	11,64
RESULTAT NET	-5 681 719	-2 850 700	-2 831 019	99,31
Dont Crédit-bail mobilier				
Dont Crédit-bail immobilier				

Annexes Légales

Au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31/12/2018 dont le total est de 11 349 138,10 E
et au compte de résultat de l'exercice dégageant un résultat de -5 681 718,98 E, présenté sous forme de liste.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2018 au 31/12/2018.

Les notes et tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

L'exercice précédent avait une durée de 12 mois recouvrant la période du 01/01/2017 au 31/12/2017.

Règles et méthodes comptables

Les conventions générales comptables ont été appliquées 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.

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes:

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES ET CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou de production, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, et après déduction des rabais commerciaux, remises, escomptes de règlements obtenus.

Les décisions suivantes ont été prises au niveau de la présentation des comptes annuels :

- Immobilisations décomposables : l'entreprise n'a pas été en mesure de définir les immobilisations décomposables ou la décomposition de celles-ci ne présente pas d'impact significatif,
- Immobilisations non décomposables : bénéficiant des mesures de tolérance, l'entreprise a opté pour le maintien des durées d'usage pour l'amortissement des biens non décomposés.

Les intérêts des emprunts spécifiques à la production d'immobilisations ne sont pas inclus dans le coût de production de ces immobilisations.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant les modes linéaire ou dégressif en fonction de la durée de vie prévue :

Matériel et outillage industriels	05 ans
Agencements, aménagements, installations	08 ans
Matériel de bureau et informatique	03 ans
Mobilier	08 ans

IMMOBILISATIONS FINANCIERES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une dépréciation est constatée pour le montant de la différence.

CREANCES ET DETTES

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

COMPTABILISATION, PRESENTATION DU CICE

Le CICE est comptabilisé au rythme de l'engagement, il est à prendre en compte au fur et à mesure de l'engagement des charges de rémunérations correspondantes, que la clôture coïncide ou non avec l'année civile, pour les comptes annuels comme pour les comptes intermédiaires ou consolidés, en normes françaises comme en IFRS.

En outre, compte tenu des conditions de fiabilité et de probabilité d'obtention du CICE, sa prise en compte pour des éléments de rémunération différés à long terme devrait être rare.

La comptabilisation du CICE a été réalisée par l'option :

- d'une diminution des charges de personnel, crédit d'un sous compte 64 (ANC, note d'information du 28 février 2013),

Les impacts de la prise en compte du CICE sur les états financiers, sont les suivants : réduction des charges de 2 833 euros.

Conformément aux dispositions de l'article 244 quater C du code général des impôts, nous précisons que le CICE ayant pour objet le financement de l'amélioration de la compétitivité des entreprises, notre entité l'utilise à travers notamment des efforts :

- de recherche, d'innovation

Changements de méthode

Les méthodes d'évaluation et de présentation des comptes annuels retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Etablissement des états financiers en conformité avec :

- le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N°2014-03 du 05 juin 2014, modifié par le règlement ANC N°2016-07 du 04 novembre 2016
- les articles L123-12 à L123-28 du Code du Commerce

Informations complémentaires pour donner une image fidèle

Au cours de l'exercice 2018 la société a procédé à quatre augmentations de capital :

- constatation en date du 25 avril 2018 d'une augmentation de capital d'un montant nominal 12.174 euros par la création et l'émission de douze mille cent soixante-quatorze 12.174 Actions de Préférence nouvelles d'un euro de valeur nominale chacune, résultat de la conversion de 13.636 obligations convertibles en actions souscrites sur exercice des bons de souscription d'obligations convertibles attachés aux 13.636 Actions de Préférence émises par l'assemblée générale du 26 janvier 2017.
- constatation en date du 2 août 2018 d'une augmentation du capital social d'un montant nominal de 59.260 euros par la création et l'émission de 59.260 actions ordinaires nouvelles d'un euro de valeur nominale chacune.

- constatation en date du 18 octobre 2018 d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 54.546 euros par la création et l'émission de 54.546 Actions de Préférence nouvelles d'un euro de valeur nominale chacune (en utilisation de la délégation du 25 juillet 2018 par décisions du Président du 8 octobre 2018).

- constatation en date du 18 octobre 2018 d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 15.187 euros par la création et l'émission de 15.187 Actions de Préférence nouvelles d'un euro de valeur nominale chacune, au résultat de la conversion de 15.849 obligations convertibles en actions émises par le Président faisant usage d'une délégation de compétence à cet effet consentie par les associés aux termes de leurs décisions unanimes en date du 20 avril 2018.

Ces quatre augmentations de capital représentent un montant total, prime d'émission incluse, de 16.135.260 euros.

Aucune attribution des BSA/BSPCE n'est intervenue au 31 décembre 2018.

La BPI a versé une aide de 883.276 euros correspondant à la seconde tranche du Concours Mondial de l'Innovation, dont 50 % sous forme de subvention et 50 % d'avance conditionnée.

Un produit à recevoir de 21 632 euros est comptabilisé, calculé sur l'avancement du projet.

la Société a signé en juillet 2018 avec CMS Pharma un contrat de transfert d'actifs et de licence portant sur ACT017 dans toutes ses indications pour l'ensemble des pays asiatiques à l'exception du Japon et de l'Inde. Un produit de 50.000 euros est comptabilisé à ce titre en 2018.

La société bénéficie depuis sa création du statut de Jeune Entreprise Innovante.

Le crédit d'impôt recherche de l'exercice s'élève à 350 624 euros.

Evènements postérieurs à la clôture de l'exercice

Aucun évènement postérieur à la clôture n'est à signaler.

Etat des immobilisations

	Valeur brute des immobilisations au début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluation en cours d'exercice	Acquisitions, créations, virements pst à pst
Frais d'établissement, recherche et développement			
Autres immobilisations incorporelles			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Installations générales, agencements, constructions	34 116		32 021
Installations techniques, matériel et outillages industriels			
Autres installations, agencements, aménagements			
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique, mobilier	5 683		25 727
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours			
Avances et acomptes			
TOTAL	39 799		57 749
Participations évaluées par équivalence			
Autres participations			
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	6 750		10 547
TOTAL	6 750		10 547
TOTAL GENERAL	46 549		68 296

	Diminutions		Valeur brute immob. à fin exercice	Rév. Lég. Val. Origine à fin exercice
	Par virement de pst à pst	Par cession ou mise HS		
Frais d'établissement, recherche et développement				
Autres immobilisations incorporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements, constructions			34 116	34 116
Installations techniques, matériel et outillages industriels			32 021	32 021
Autres installations, agencements, aménagements				
Matériel de transport				
Matériel de bureau, informatique, mobilier			31 410	31 410
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours				
Avances et acomptes				
TOTAL			97 548	97 548
Participations évaluées par équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières		13 225	4 072	4 072
TOTAL		13 225	4 072	4 072
TOTAL GENERAL		13 225	101 620	101 620

Etat des amortissements

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Frais d'établissement, recherche				
Autres immobilisations incorporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements constructions				
Installations techniques, matériel et outillages industriels	6 224	6 823		13 048
Installations générales, agencements divers		534		534
Matériel de transport				
Matériel de bureau, informatique, mobilier	3 950	2 747		6 698
Emballages récupérables et divers				
TOTAL	10 175	10 104		20 279
TOTAL GENERAL	10 175	10 104		20 279

	Ventilation des dotations aux amortissements de l'exercice			Mouvements affectant la provision pour amort. dérog.	
	Linéaire	Dégressif	Exception.	Dotations	Reprises
Frais d'établissement, recherche					
Autres immobilisations incorporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	6 823				
Installations générales, agencements divers	534				
Matériel de transport					
Matériel de bureau, informatique, mobilier	2 747				
Emballages récupérables et divers					
TOTAL	10 104				
TOTAL GENERAL	10 104				

Mouvements de l'exercice affectant les charges réparties sur plusieurs exercices	Montant net début	Augmentation	Dotations aux amort.	Montant net à la fin
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursement obligations				

Etat des provisions

PROVISIONS	Début exercice	Augmentations dotations	Diminutions Reprises	Fin exercice
Pour reconstitution gisements Pour investissement Pour hausse des prix Amortissements dérogatoires Dont majorations exceptionnelles de 30% Pour implantations à l'étranger avant le 1.1.92 Pour implantations à l'étranger après le 1.1.92 Pour prêts d'installation Autres provisions réglementées				
TOTAL Provisions réglementées				
Pour litiges Pour garanties données clients Pour pertes sur marchés à terme Pour amendes et pénalités Pour pertes de change Pour pensions et obligations Pour impôts Pour renouvellement immobilisations Pour grosses réparations Pour charges sur congés payés Autres provisions		129 879		
TOTAL Provisions		129 879		
Sur immobilisations incorporelles Sur immobilisations corporelles Sur titres mis en équivalence Sur titres de participation Sur autres immobilisations financières Sur stocks et en-cours Sur comptes clients Autres dépréciations				
TOTAL Dépréciations				
TOTAL GENERAL		129 879		
Dont dotations et reprises : - d'exploitation - financières - exceptionnelles		129 879		

Etat des échéances des créances et des dettes

ETAT DES CREANCES	Montant brut	Un an au plus	Plus d'un an
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres immobilisations financières	4 072		4 072
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients			
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés			
Sécurité sociale, autres organismes sociaux	2 400	2 400	
Etat et autres collectivités publiques :			
- Impôts sur les bénéfices	353 457	353 457	
- T.V.A	539 144	539 144	
- Autres impôts, taxes, versements et assimilés			
- Divers			
Groupe et associés			
Débiteurs divers	22 397	22 397	
Charges constatées d'avance	160 551	160 551	
TOTAL GENERAL	1 082 020	1 077 949	4 072
Montant des prêts accordés dans l'exercice			
Remboursements des prêts dans l'exercice			
Prêts et avances consentis aux associés			

ETAT DES DETTES	Montant brut	A un an au plus	Plus 1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédits :				
- à 1 an maximum	2 347	2 347		
- plus d'un an				
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	514 609	514 609		
Personnel et comptes rattachés	17 147	17 147		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	27 335	27 335		
Etat et autres collectivités publiques :				
- Impôts sur les bénéfices				
- T.V.A	4 155	4 155		
- Obligations cautionnées				
- Autres impôts et taxes	2 514	2 514		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Groupe et associés	270	270		
Autres dettes				
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance				
TOTAL GENERAL	568 379	568 379		
Emprunts souscrits en cours d'exercice				
Emprunts remboursés en cours d'exercice				
Emprunts et dettes contractés auprès des associés				

Produits et avoirs à recevoir

Montant des produits et avoirs à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant TTC
IMMOBILISATIONS FINANCIERES	
Créances rattachées à des participations	
Autres immobilisations financières	
CREANCES	
Créances clients et comptes rattachés	
Autres créances (dont avoirs à recevoir :)	21 632
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT	
DISPONIBILITES	
TOTAL	21 632

Charges à payer et avoirs à établir

Montant des charges à payer et avoirs à établir inclus dans les postes suivants du bilan	Montant TTC
Emprunts obligataires convertibles	
Autres emprunts obligataires	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 347
Emprunts et dettes financières divers	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	269 975
Dettes fiscales et sociales	23 523
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Autres dettes (dont avoirs à établir :)	
TOTAL	295 846

Charges et produits constatés d'avance

	Charges	Produits
Charges / Produits d'exploitation	160 551	
Charges / Produits financiers		
Charges / Produits exceptionnels		
TOTAL	160 551	

Commentaires :

Les charges constatées d'avances concernent des charges de R&D facturées au cours de l'exercice 2018 dont la prestation aura lieu en 2019.

Composition du capital social

	Nombre	Valeur nominale
Actions / parts sociales composant le capital social au début de l'exercice	107 973	107973,00
Actions / parts sociales émises pendant l'exercice	141 167	141167,00
Actions / parts sociales remboursées pendant l'exercice		
Actions / parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	249 140	249140,00

Commentaires :

Le capital social est composé de 249 140 actions dont :
 116 165 actions ordinaires
 132 975 actions de préférences

Honoraires des Commissaires aux Comptes

	Montant
- Honoraires facturés au titre du contrôle légal des comptes	9 000
- Honoraires facturés au titre des autres prestations de services	11 000
TOTAL	20 000

Commentaires :

Effectif moyen

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	3	
Agents de maîtrise et techniciens	1	
Employés		
Ouvriers		
TOTAL	4	

Commentaires :

18.3 Audit des informations financières annuelles et revue limitée des informations financières semestrielles

18.3.1 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les états financiers consolidés audités établis en normes IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes

Aux Membres du conseil d'administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Acticor Biotech et en réponse à votre demande dans le cadre du projet d'offre au public et d'admission de titres de capital de la société à la négociation sur le marché Euronext Growth, nous avons effectué un audit des comptes individuels de la société Acticor Biotech établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, et des comptes consolidés de la société établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020, établis pour les besoins du prospectus et, présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

Ces comptes ont été établis sous la responsabilité du président. 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 mission ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés 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 comptes individuels 2018 établis pour les besoins du prospectus présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2018 ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ;
- les comptes consolidés 2019 et 2020 établis pour les besoins du prospectus 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 l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans le périmètre de consolidation au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020 ainsi que le résultat de ses opérations pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe « Continuité d'exploitation » de la note 2.2 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 31 décembre 2020 ainsi que les mesures prises par votre société pour lui permettre de couvrir ses besoins de trésorerie.

Paris-La Défense, le 22 septembre 2021

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit
Cédric Garcia

LCA Audit
Lison Chouraki

18.3.2 Rapport de revue limitée des commissaires aux comptes sur les états financiers consolidés intermédiaires établis en normes IFRS relatifs à la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2021

Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes sur les comptes intermédiaires résumés

Au président,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Nom et en réponse à votre demande dans le cadre du projet d'offre au public et d'admission de titres de capital de la société à la négociation sur le marché réglementé d'Euronext Paris, nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires résumés de la société Acticor Biotech, relatifs à la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'examen limité des comptes consolidés intermédiaires résumés. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes intermédiaires résumés ont été établis sous la responsabilité du président. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. 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 consolidés intermédiaires résumés, 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 consolidés intermédiaires résumés avec la norme IAS 34 norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe « Continuité d'exploitation » de la note 2.2.1 « Principe d'établissement des comptes » de l'annexe qui expose la situation financière de la société au 30 juin 2021 ainsi que les mesures prises par votre société pour lui permettre de couvrir ses besoins de trésorerie.

Paris et Paris-La Défense, le 23 septembre 2021

Les Commissaires aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit
Cédric Garcia

LCA Audit
Lison Chouraki

18.3.3 Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux pour l'exercice 2018 en normes françaises



Lison Chouraki Audit
Société de commissariat aux comptes
Membre de la Compagnie régionale de Paris

3, rue Anatole de la Forge 75017 Paris
+33 1 45 79 86 06

www.lca-audit.fr

ACTICOR BIOTECH SAS
Hôpital Bichat - INSERM U698
46 rue Henri Huchard
75018 Paris

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018



Société par Actions Simplifiée au capital de 10 000€ inscrite au Tableau de l'Ordre des Experts-Comptables de Paris et membre de la
Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris
RCS Paris B 512 150 467 – TVA intracommunautaire FR28512150467



Lison Chouraki Audit
Société de commissariat aux comptes
Membre de la Compagnie régionale de Paris

3, rue Anatole de la Forge 75017 Paris
+33 1 45 79 86 06

www.lca-audit.fr

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Aux associés,

ACTICOR BIOTECH SAS
Hôpital Bichat - INSERM U698
46 rue Henri Huchard
75018 Paris

OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

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 ACTICOR BIOTECH SAS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Société par Actions Simplifiée au capital de 10 000€ inscrite au Tableau de l'Ordre des Experts-Comptables de Paris et membre de la
Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris
RCS Paris B 512 150 467 – TVA intracommunautaire FR28512150467



JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

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 vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

VERIFICATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans les documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux associés.

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'administration.

RESPONSABILITES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.



ACTICOR BIOTECH SAS

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Page 4

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Fait à Paris, le 15 mai 2019

Le commissaire aux comptes

LISON CHOURAKI AUDIT

Lison CHOURAKI

18.4 Indicateurs clés de performance

Néant.

18.5 Informations financières pro forma

Néant.

18.6 Politique en matière de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court ou moyen terme, compte tenu du stade de développement de la Société, afin de mobiliser les ressources disponibles au financement de son plan de développement.

Comme indiqué dans la note 2.21 des comptes sociaux retraités IFRS reproduits à la section 18.1.1 ci-dessus, la Société s'engage à verser à BPI FINANCEMENT, un montant complémentaire dès lors que le chiffre d'affaires hors taxes cumulé et/ou les montants des revenus hors taxes cumulés, issus du projet, aura atteint un montant de 30.000.000 euros. Ce montant complémentaire sera déterminé à l'issue du remboursement des échéances correspondant à l'avance récupérable. Il représentera 40% du montant de l'avance récupérable effectivement remboursée. Cette somme sera versée en deux échéances égales sur les deux années consécutives suivant l'atteinte du seuil susmentionné.

Aucun dividende n'a été versé au cours des trois derniers exercices de la Société.

18.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La société n'a pas fait l'objet, au cours des douze derniers mois, de procédure(s) administrative(s), judiciaire(s) ou d'arbitrage(s) (y compris les procédures en cours ou menaces de procédure dont la Société a connaissance) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur.

18.8 Changement significatif dans la situation de l'émetteur

Voir section 10.2 du Document d'enregistrement.

19 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Capital social actuel

L'évolution du nombre d'actions au cours de la période présentée a été la suivante :

Date de réalisation définitive	Nature des opérations	Nombre d'actions émises	Nombre cumulé d'actions en circulation	Capital social émis	Prime d'émission ou d'apport ou réserves	Valeur nominale par action / ADP	Capital social après opération (euros)
Capital social au 31 décembre 2017			107.973		3 877 550		107.973
25 avril 2018	Augmentation de capital d'un montant nominal de 12.174 euros (conversion de 13.636 OC)	Création et émission de 12.174 ABSA (ADP) ¹²⁸	120.147 (56.905 AO et 63.242 ADP)	12.174	Prime d'émission de 786.462 euros	1 euro	120.147
2 août 2018	Augmentation de capital d'un montant nominal de 59.260	Emission de 59.260 actions ordinaires	179.407 (116.165 AO et 63.242 ADP)	59.260	Prime d'émission de 134 euros par action / Montant de souscription total de 8.000.100 euros	1 euro	179.407
18 octobre 2018	1) Augmentation de capital d'un montant nominal de 54.546 euros 2) Augmentation de capital d'un montant nominal de 15.187 euros résultant de la conversion d'obligations convertibles en ABSA	Émission de 54.546 ABSA (ADP) / Émission de 15.187 ABSA (ADP)	249.140 (116.165 AO et 132 975 ADP)	69.733	1) Prime d'émission de 109 euros par ABSA Montant de souscription total de 6.000.060 euros 2) Prime d'émission de 1.321.277 euros	1 euro	249.140
Capital social au 31 décembre 2018			249.140		19.871.643		249.140
25 octobre 2019	Augmentation de capital d'un montant nominal de 7.726 euros	Apport en nature des titres AVCare par	256.866 (116.165 AO et 140 701 ADP)	7.726	Prime d'émission de 109 euros par ABSA /	1 euro	256.866

¹²⁸ Les ABSA sont des actions de préférence de catégorie P (les « **Actions de Préférence** » ou « **ADP** ») auxquelles sont rattachés des bons de souscription d'actions dits « Ratchet », ou, selon le cas, des actions ordinaires auxquelles sont rattachés des bons de souscription d'actions dits « Ratchet » (cf. section 19.1.5.3 pour plus de détails).

Date de réalisation définitive	Nature des opérations	Nombre d'actions émises	Nombre cumulé d'actions en circulation	Capital social émis	Prime d'émission ou d'apport ou réserves	Valeur nominale par action / ADP	Capital social après opération (euros)
	(en rémunération d'un apport en nature)	création de 7.726 ABSA (ADP)			Montant de souscription total de 849.860 euros		
28 octobre 2019	Augmentation d'un montant nominal de 61.059 euros pour un prix de souscription par action nouvelle de 110 euros,	Emission de 61.059 ABSA (ADP)	317.925 (116.165 AO et 201.760 ADP)	61.059	Prime d'émission de 109 euros par ABSA / Montant de souscription total de 6.716.490 euros	1 euro	317.925
Capital social au 31 décembre 2019			317.925		27.396.709		317.925
Aucune opération sur le capital de la Société n'est intervenue en 2020							
Capital social au 31 décembre 2020			317.925		11.675.276		317.925
24 juin 2021	1) Augmentation de capital d'un montant nominal de 55.000 euros 2) Augmentation de capital d'un montant nominal de 45.455 euros pour un prix de souscription par action nouvelle de 110 euros.	1) Emission de 55.000 actions ordinaires 2) Emission de 45.455 ABSA (Actions ordinaires)	418.380 (216.620 AO et 201.760 ADP)	100.455	Prime d'émission de 109 euros par action	1 euro	418.380
Assemblée générale devant se réunir avant la date d'approbation du prospectus	Conversion des 201.760 ADP en actions ordinaires (1)	201.760 actions ordinaires	418.380 actions ordinaires	N/A	N/A	1 euro	418.380
Assemblée générale devant se réunir avant la date d'approbation du prospectus	Division du nominal des actions par 20	N/A (2)	8.367.600 actions ordinaires	N/A	N/A	0,05 euros	418.380
Capital social envisagé avant la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris		N/A	8.367.600	N/A	N/A		418.380

(1) Il est précisé que, préalablement à la décision de transformation de la Société en société anonyme avec conseil d'administration par l'Assemblée Générale des associés devant intervenir le 4 octobre 2021 avant la date d'approbation du prospectus d'émission et d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, l'Assemblée Générale des associés décidera la conversion de la totalité des actions de préférence de catégorie P de la Société en actions ordinaires. A l'issue de leur conversion, l'intégralité du capital social de la Société sera constituée d'actions ordinaires. Il est précisé que l'assemblée spéciale des titulaires des Actions de Préférence devra consentir à cette conversion.

(2) A la suite de la division du nominal par vingt (20) devant être soumise à l'approbation de l'Assemblée générale des associés devant se réunir préalablement à la date d'approbation du prospectus d'émission et d'admission aux négociations des actions

de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, le nombre d'actions de la Société augmentera de 418.380 à 8.367.600 actions ordinaires.

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement portant sur une part significative de son capital.

19.1.2 Capital autorisé

L'Assemblée Générale des associés de la Société devant se réunir le 4 octobre 2021, préalablement à la date d'approbation du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, adoptera les autorisations et les délégations financières décrites ci-dessous.

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
1.	Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (21 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	18 mois	Prix maximum d'achat par action : 300% du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse Plafond global de 3.000.000 euros		X
2.	Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions acquises dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (22 ^e de l'AGM du 4 octobre 2021)	18 mois	Prix maximum d'acquisition : 300% du prix des actions émises lors de l'introduction en bourse Annulation dans la limite de 10 % du montant du capital social par période de 24 mois		X
3.	Délégation de compétence consentie au conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires par offre au public de titres financiers, dans le cadre de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (23 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	Durée allant jusqu'à la date de règlement - livraison des actions à émettre lors de l'introduction des actions de la Société sur Euronext Growth Paris ; cette date ne pouvant en tout état de cause pas être postérieure à vingt-six (26) mois à compter du 18 décembre	Plafond maximal : 418380 euros, par émission d'un nombre maximum de 8.367.600 actions de valeur nominal de 0,05 euros (1)	Le prix d'émission des actions ordinaires nouvelles sera fixé par le conseil d'administration à l'issue de la période de placement et résultera de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs dans le cadre du placement global, selon la technique dite de « construction d'un livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels de la place ;	

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
4.	Autorisation à conférer au conseil d'administration d'augmenter le nombre d'actions ordinaires émises dans le cadre de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, conformément aux dispositions de l'article L.225-135- 1 du Code de commerce (24 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021).	26 mois (étant précisé que la présente autorisation devra être mise en œuvre dans les trente (30) jours de la clôture de la souscription de chaque augmentation de capital décidée dans le cadre de la délégation qui précède).	15% du montant de l'émission initiale	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	
5.	Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par émission avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre (25 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	26 mois	Montant nominal des augmentations de capital : 300.000€(1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30.000.000€(2)		X
6.	Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant	26 mois	Montant nominal des augmentations de capital : 300.000€ (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30.000.000€ (2)	Pour les augmentations de capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration et devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une	X

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
	droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans bénéficiaire désigné et offre au public de titres financiers (26 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)			décote maximale de 30 % Pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix minimum prévu ci-dessus	
7.	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 qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à émettre dans le cadre d'une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au 1° de l'article L.411-2 du code monétaire et financier	26 mois	Montant nominal des augmentations de capital : 300.000 €(1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30.000.000€(2)	Pour les augmentations de capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration et devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 30 % Pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la	X

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
	(27 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)			Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix minimum prévu ci-dessus	
8.	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 qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (3) (28 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	26 mois	Montant nominal des augmentations de capital : 300.000€ (1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30.000.000€(2)	Pour les augmentations de capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration et devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 30 % Pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission sera fixé par le conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix minimum prévu ci-dessus	X
9.	Délégation de compétence au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (29 ^e)	26 mois	Dans la limite de 15% de l'émission initiale Montant nominal des augmentations de capital : 300.000€ (1)	Même prix que l'émission initiale	X

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
	résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)				
10.	Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu des 25 ^e à 29 ^e résolutions ci-dessus (30 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)		Montant nominal des augmentations de capital : 300.000€ Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 30.000.000€		X
11.	Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (31 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	26 mois	Montant nominal des augmentations de capital : 150.000€		X
12.	Autorisation à donner au Conseil d'Administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (32 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	38 mois	Dans la limite de dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (4)	Se référer au (5)	X
13.	Autorisation à donner au Conseil d'Administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (33 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)	38 mois	Dans la limite de dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (4)		X
14.	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires (les « BSA 2021 ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de	18 mois	Dans la limite de dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (4)	Le prix d'émission d'un BSA 2021 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission et ne sera pas inférieure à la valeur de marché, conformément aux conclusions du rapport de l'expert mandaté par la Société à l'effet de	X

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
	personne (6) (34 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)			<p>valoriser le prix de souscription dudit BSA 2021 conformément aux méthodes de valorisation applicables à ce type d'instrument financier.</p> <p>Le prix d'émission d'une action ordinaire à souscrire par exercice d'un BSA 2021 sera déterminé par le Conseil au moment de l'attribution des BSA 2021 et devra être égal à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2021 par le Conseil d'administration</p>	
15.	<p>Délégation de compétence à consentir au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (les « BSPCE 2021 ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (7) (35^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)</p>	18 mois	<p>Dans la limite de dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth (4)</p>	<p>Le prix d'émission d'une action ordinaire à souscrire par exercice d'un BSPCE 2021 sera fixé par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE 2021, étant précisé que ce prix devra être au moins égal :</p> <p>- au prix d'introduction des actions de la Société aux négociations sur Euronext Growth tel que ce dernier sera fixé par le Conseil d'administration à l'issue de la période de placement et résultant de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs dans</p>	X

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
				<p>le cadre du placement global, selon la technique dite de « construction du livre d'ordres » et ce, pour toute attribution intervenant dans les 6 mois de la réalisation de l'augmentation de capital de la Société qui sera réalisée dans le cadre de l'admission de ses actions aux négociations sur Euronext Growth et sous réserve des dispositions prévues au point ci-dessous en cas de survenance d'une augmentation de capital dans les 6 mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration</p> <p>- en cas de réalisation d'une ou de plusieurs augmentations de capital dans les 6 mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration, au prix de souscription de l'action ordinaire retenu lors de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE 2021, diminué le cas échéant d'une décote correspondant à la perte de valeur économique de l'action ordinaire depuis cette émission ;</p> <p>- pour toute attribution qui interviendrait hors les hypothèses visées aux deux points ci-dessus, à la moyenne</p>	

#	Objet de la resolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
				pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2021 par le Conseil.	
16.	Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu des 32 ^e à 35 ^e résolution (36 ^e résolution de l'AGM du 4 octobre 2021)		Dans la limite de dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris		X

(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 418.380€.

(2) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le montant nominal du plafond des obligations et autres titres de créances autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 30.000.000€ de nominal.

(3) Emission au profit d'une ou plusieurs personnes appartenant à une ou plusieurs catégories de personnes suivantes :

- sociétés et fonds d'investissement 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 technologique, participant à l'émission pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse), dans la limite d'un maximum de 50 souscripteurs ;
- personne(s) physique(s) ou morale(s), en ce compris de(s) société(s), trust(s), fond(s) d'investissement ou autre(s) véhicule(s) de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales ; et/ou
- société(s), institution(s) ou entité(s) quelle que soit leur forme, française(s) ou étrangère(s), exerçant une part significative de leur activité dans ces secteurs ou dans le domaine cosmétique ou chimique ou des dispositifs médicaux ou de la recherche dans ces domaines; et/ou
- toute(s) personne(s) physique(s) ou morale(s), en ce compris de(s) société(s), institution(s), entité(s), trust(s), fond(s) d'investissement ou autre(s) véhicule(s) de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, à l'occasion de la conclusion d'un accord industriel, commercial, de licence, de recherche, ou d'un partenariat avec la Société ; et/ou
- tout établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement français ou étranger ou membre d'un syndicat bancaire de placement ou toute société ou tout fonds d'investissement s'engageant à souscrire à toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire ; et/ou
- prestataire(s) de services d'investissements français ou étranger(s), ou tout établissement étranger(s) ayant un statut équivalent, susceptible(s) de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.

(4) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital est fixé à dix pour cent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital de la Société tel qu'il sera constaté immédiatement après l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris.

(5) A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Growth Paris, 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, sans pouvoir être inférieur (i) concernant les options de souscription, 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, et (ii) s'agissant des options d'achat, à quatre-vingts pour cent (80 %) du prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur.

(6) Les bénéficiaires sont des personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes :

- personnes titulaires d'un mandat d'administration (dans l'hypothèse où la Société ne serait plus en mesure d'émettre des BSPCE 2021) ou membres de tout comité d'études ou exerçant les fonctions de censeur au sein de la Société ;
- consultants, dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de conseil ou de services avec cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration ;
- toute personne participant de manière significative au développement scientifique ou économique de la Société au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration.

(7) Les bénéficiaires sont des salariés, dirigeants soumis au régime fiscal des salariés et membres du Conseil d'administration de la Société et des sociétés dont elle détient au moins 75% du capital ou des droits de vote ou toute personne éligible en vertu des dispositions légales applicables à la date d'attribution des BSPCE 2021.

19.1.3 Actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.4 Actions détenues par l'émetteur lui-même

A la date d'approbation du Document d'enregistrement, la Société ne détient aucune de ses actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

19.1.5 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

La Société a émis les valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital suivantes en circulation à la date du Document d'enregistrement :

- 25.150 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) ;
- 14.063 bons de souscription d'actions (BSA) autres que les bons de souscription « Ratchet » décrits en section 19.1.5.3 ;
- 221.529 bons de souscription d'actions dits « Ratchet », dont (i) 176.074 dans le cadre de l'émission de 176.074 Actions de Préférence auxquelles étaient rattachés des bons de souscription d'actions dits « Ratchet » et (ii) 45.455 dans le cadre de l'émission de 45.455 actions ordinaires auxquelles étaient rattachés des bons de souscription d'actions dits « Ratchet » (comme détaillé en section 19.1.5.3) ;
- 1.895.000 obligations convertibles en actions de préférence à chacune desquelles est attaché un bon de souscription d'actions Ratchet.

Comme détaillé en section 19.1.5.3, il est prévu que l'ensemble des titulaires des 221.529 bons de souscription dits Ratchet renoncent à tous leurs droits au titre desdits bons de souscription d'actions préalablement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

Comme détaillé en section 19.1.5.4, l'Assemblée Générale des associés de la Société en date du 10 septembre 2021 a modifié les termes et conditions des OC 2021 pour permettre leur remboursement par la Société par compensation de créances avec les sommes à devoir par les titulaires au titre de leur engagement de souscription à l'augmentation de capital devant être réalisée dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse, soit un total de 1 895K€ plus intérêts courus à la date de l'augmentation de capital. Il est précisé que préalablement à l'Assemblée Générale des associés précitée, l'assemblée spéciale des titulaires d'OC 2021 a également consenti à la modification de leurs termes et conditions.

19.1.5.1 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	BSPCE 2014	BSPCE 2016	BSPCE 2019-1	BSPCE 2019-2	BSPCE 2021-1
Date d'Assemblée	15 décembre 2014	21 mars 2016	25 juillet 2018	25 juillet 2018	24 juin 2021
Date de décisions du Conseil d'Administration	17 mars 2015	25 juillet 2016	17 janvier 2019	12 décembre 2019	8 juillet 2021
Date de décisions du Président	3 juin 2015	29 juillet 2016	5 mars 2019	13 décembre 2019	22 juillet 2021
Bénéficiaires	Mandataires sociaux / Salariés	Mandataires ou salariés déjà actionnaires	Mandataires ou salariés déjà actionnaires	Salariés	Mandataires sociaux / Salariés
Nombre total de BSPCE souscrits	3.500	3.300	7.100	2.400	9.450
Nombre total de BSPCE caduques	300	0	0	300	0
Nombre total de BSPCE restant à exercer	3.200	3.300	7.100	2.100	9.450
Prix d'exercice	38	55	110	110	110
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice (1)	100%	100%	33% des Titres : au 5 mars 2020 66% des Titres : au 5 mars 2021 100% : 5 mars 2022 Soit 4.733 BSPCE 2019-1 exerçables à la date du Document d'Enregistrement	33% des Titres : au 13 décembre 2020 66% des Titres : au 13 décembre 2021 100% : 13 décembre 2022 Soit 1.400 BSPCE 2019-2 exerçables à la date du Document d'Enregistrement	33% des Titres : au 22 juillet 2022 66% des Titres : au 22 juillet 2023 100% des Titres : au 22 juillet 2024 Soit aucun BSPCE 2021-1 exerçable à la date du Document d'Enregistrement
Date d'expiration	3 juin 2025	29 juillet 2026	5 mars 2029	13 décembre 2029	22 juillet 2031 (2)

(1) : Les BSPCE seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions du Président ;

- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions du Président.

Etant précisé que la condition de présence est considérée comme remplie en cas de présence effective de chaque bénéficiaire au sein de la Société en vertu des liens juridiques entre la Société (ou l'une de ses filiales) et ledit bénéficiaire, au titre d'un contrat de travail et/ou d'un mandat social.

Il est également précisé que si la condition de présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSPCE telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSPCE non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Evènement** »), et sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à cette date, les BSPCE deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote. Cette condition ne sera pas satisfaite dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation sur Euronext Growth.

Les BSPCE qui n'auront pas été exercés dans les dix ans suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Evènement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSPCE.

(2) : Les BSPCE 2021-1 seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSPCE seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la condition de présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions du Président

Etant précisé que la condition de présence est considérée comme remplie en cas de présence effective de chaque bénéficiaire au sein de la Société en vertu des liens juridiques entre la Société (ou l'une de ses filiales) et ledit bénéficiaire, au titre d'un contrat de travail et/ou d'un mandat social.

Il est également précisé que, sauf cas exceptionnel apprécié par la Direction Générale ou le Conseil d'Administration de la Société, si la condition de Présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSPCE telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSPCE non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé (l'« **Evènement** »), et sous réserve que la condition de Présence soit remplie à cette date, les BSPCE 2021-1 deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote. Cette condition ne sera pas satisfaite dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation sur Euronext Growth.

Les BSPCE qui n'auront pas été exercés dans les dix ans suivant leur émission deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSPCE.

Les mandataires sociaux bénéficiaires des Bons de souscriptions d'actions (BSA) et des Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) sont listés exhaustivement à la section 13.

19.1.5.2 Bons de souscription d'actions (BSA) autres que les bons de souscription d'actions « Ratchet »

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2014	BSA 2016	BSA 2019-1	BSA 2019-2	BSA 2019-3	BSA 2021-1
Date d'Assemblée	15 décembre 2014	21 mars 2016	25 juillet 2018	25 octobre 2019	25 octobre 2019	24 juin 2021
Date de décisions du Conseil d'Administration	17 mars 2015	25 juillet 2016	17 janvier 2019	9 octobre 2019	9 octobre 2019	8 juillet 2021
Date de décisions du Président	3 juin 2015	29 juillet 2016	5 mars 2019	N/A	N/A	22 juillet 2021
Bénéficiaires	Consultants / Actionnaires	Consultants / Actionnaires / Mandataires sociaux	Consultants / Actionnaires	Actionnaires	Actionnaire (SATT Ouest Valorisation)	Actionnaires / Mandataires sociaux
Nombre total de BSA souscrits	3.500	3.150	2.500	2.500	1.363	1.300
Nombre total de BSA caduques		250				
Nombre total de BSA restant à exercer	3.500	2.900	2.500	2.500	1.363	1.300
Prix d'émission	3	5	11	11	11	11
Prix d'exercice	38	55	110	110	110	110
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice	100% (1)	100% (1)	33% des Titres : au 5 mars 2020 66% des Titres : au 5 mars 2021 100% : 5 mars 2022 (2) Soit 1.666 BSA 2019-1 exerçables à la date du Document d'Enregistrement	Voir (2) ci-dessous. Les conditions d'exerçabilité n'étant pas remplies, aucun BSA 2019-2 n'est exerçable à la date du Document d'Enregistrement.	Voir (3) ci-dessous Les conditions d'exerçabilité n'étant pas remplies, aucun BSA 2019-3 n'est exerçable à la date du Document d'Enregistrement.	33% des Titres : au 22 juillet 2022 66% des Titres : au 22 juillet 2023 100% des Titres : au 22 juillet 2024 (5) Soit aucun BSA 2021-1 exerçable à la

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2014	BSA 2016	BSA 2019-1	BSA 2019-2	BSA 2019-3	BSA 2021-1
			nt.			date du Document d'Enregistrement.
Date d'expiration	3 juin 2025	29 juillet 2026	5 mars 2029	25 octobre 2029	25 octobre 2029	22 juillet 2031

Termes et Conditions des BSA 2014, BSA 2016 et BSA 2019-1

(1) : Les BSA seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions du Président ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions du Président.

Les BSA seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque Bénéficiaire ait conservé, sauf cas exceptionnel apprécié par la Direction Générale ou le Conseil d'Administration de la Société, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Conseil d'Administration, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du Bénéficiaire de son poste au Conseil d'Administration ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Par exception à ce qui précède, il est précisé que :

- si le Bénéficiaire part en préretraite ou en retraite, soit à l'âge légal de départ en retraite, soit à une date postérieure avec l'accord de la Société, il continuera à bénéficier du droit à option d'exercice de ses BSA jusqu'à l'expiration de leur délai de validité sous réserve qu'il ait rempli les autres conditions d'exercice des BSA ;
- de même, en cas d'invalidité correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, correspondant à une impossibilité pour le Bénéficiaire d'exercer toute activité professionnelle, le Bénéficiaire concerné pourra exercer ses BSA à tout moment. Il continuera à bénéficier du droit à exercice de ses BSA jusqu'à l'expiration du délai de validité de l'option d'exercice, soit jusqu'au dixième anniversaire inclus de la date des Décisions du Président à minuit heure de Paris ;
- en cas de décès du Bénéficiaire, les héritiers ou ayant-droits du Bénéficiaire pourront, s'ils le souhaitent, lever les options dans un délai de six (6) mois à compter du décès nonobstant la condition de Présence et pourront, le cas échéant, céder immédiatement les actions souscrites.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Evénement** »), et sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à cette date, les BSA deviendront

exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote. Cette condition ne sera pas satisfaite dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation sur Euronext Growth.

Les BSA qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA.

Condition de présence : Les BSA seront exercables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque Bénéficiaire ait conservé, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Conseil d'Administration, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du Bénéficiaire de son poste au Conseil d'Administration ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exercables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Termes et Conditions des BSA 2019-2

(2) : Les BSA2019-2 seront réputés définitivement attribués et deviendront exercables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- 1.000 BSA 2019-2 seront réputés définitivement attribués et exercables par le Bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic apporté par la société AVCare (877 943 043 RCS Brest) aura obtenu le marquage CE ;
- 1.500 BSA 2019-2 seront réputés définitivement attribués et exercables par le Bénéficiaire dès lors que le test de diagnostic sera cédé et valorisé dans le cadre d'une cession globale ou partielle de la Société.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Événement** »), les BSA2019-2 deviendront exercables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote. Cette condition ne sera pas satisfaite dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation sur Euronext Growth.

Les BSA2019-2 qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Événement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA2019-2.

Condition de présence : Les BSA 2019-2 seront exercables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, le Bénéficiaire ait conservé des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, étant précisé que les BSA2019-2 non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de la notification de la résiliation du contrat de consultant, intervenue à l'initiative du Bénéficiaire. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exercabilité d'une tranche des BSA2019-2 telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA2019-2 non encore exercables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Termes et Conditions des BSA 2019-3

(3) : Les BSA 2019-3 seront réputés définitivement attribués et deviendront exercables par souscription des actions sous-jacentes au terme du Programme de Maturation et uniquement si ce programme est un succès technique.

Le succès technique est défini comme la réalisation de l'objectif principal du Programme de Maturation correspondant au WP 1 défini (pour l'application des termes et conditions des BSA 2019-3) la détermination d'un biomarqueur ARN composé d'une combinaison de tout ou partie des neuf gènes identifiés selon la publication (*Ramsay et al., Annals of Clinical and Translational Neurology 2019*) et dont l'expression de certains de ces gènes

est une augmentation significative chez les patients ayant un accident vasculaire ischémique comparé à des contrôles sains ou des contrôles ayant une hémorragie intracrânienne.

L'objectif principal sera atteint si une combinaison de l'expression des différent gènes (parmi ces 9 gènes) permet de différencier à 6 heures après le début des symptômes les patients ayant un accident ischémique (n=20) des sujets contrôles (sans AVC, n=20). La possibilité de différencier les 2 groupes sera considérée un succès.

Des stipulations spécifiques sont prévues en cas d'échec du Programme de Maturation, pouvant entraîner le cas échéant la caducité de la totalité des BSA 2019-3.

Par exception, dans l'hypothèse d'un transfert d'actions entraînant un changement de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou en cas de première admission des actions de la Société à la cote d'un marché réglementé uniquement (cette clause n'est donc pas applicable à la première admission des actions de la Société à la cote d'Euronext Growth dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société) (l'« **Evènement** »), les BSA2019-3 deviendront exerçables par anticipation en totalité, préalablement à la réalisation dudit transfert ou de ladite admission à la cote. Cette condition ne sera pas satisfaite dans le cadre de l'admission des actions de la Société à la cotation sur Euronext Growth.

Les BSA2019-3 qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Evènement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA2019-3.

Termes et Conditions des BSA 2021-1

(4) : Les BSA seront réputés définitivement attribués et deviendront exerçables par souscription des actions sous-jacentes progressivement par tranches, comme suit :

- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la première date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la deuxième date anniversaire des décisions d'attribution ;
- un tiers (1/3) des BSA seront réputés définitivement attribués et exerçables par chaque Bénéficiaire sous réserve que la Condition de Présence soit remplie à la troisième date anniversaire des décisions d'attribution.

Il est précisé que si la Condition de Présence n'est pas remplie, pour quelque raison que ce soit, à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Les BSA qui n'auront pas été exercés dans les dix années suivant leur émission, ou, le cas échéant, préalablement à la date de l'Evènement, deviendront automatiquement caducs et le Bénéficiaire perdra tout droit au titre desdits BSA.

Condition de présence : Les BSA seront exerçables dans les hypothèses prévues ci-dessus et sous réserve qu'à la date de leur exercice, chaque Bénéficiaire ait conservé, selon le cas, (i) des liens commerciaux continus avec la Société par le biais d'un contrat de consultant, ou (ii) son siège au Conseil d'Administration, étant précisé que les BSA non exercés seront caducs de plein droit à compter du jour de (x) la notification de la résiliation du contrat de consultant, ou, selon le cas, (y) la démission du Bénéficiaire de son poste au Conseil d'Administration ou du non-renouvellement de son mandat. Si, pour quelque raison que ce soit, les conditions visées dans le présent paragraphe ne sont pas remplies à la date d'exerçabilité d'une quelconque des tranches de BSA telles que définies ci-dessus, l'intégralité des BSA non encore exerçables par le Bénéficiaire à cette date deviendront caducs de plein droit.

Les mandataires sociaux bénéficiaires des Bons de souscriptions d'actions (BSA) et des Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) sont listés exhaustivement à la section 13.

19.1.5.3 Actions auxquelles sont rattachés des BSA dits « Ratchet » (ABSA)

Il est précisé que la Société a émis :

- lors des assemblées générales du 26 janvier 2017, 8 juin 2017, 20 avril 2018, 25 juillet 2018 et du 25 octobre 2019, un total de 176.074 Actions de Préférence auxquelles étaient rattachés des bons de souscription d'actions dits « Ratchet ». Comme indiqué en section 6.1, la totalité des Actions de Préférence sera convertie en actions ordinaires dans le cadre de la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration ;
- lors de l'assemblée générale du 24 juin 2021, 45.455 actions ordinaires nouvelles, à chacune desquelles était attaché un bon de souscription d'action dit « ratchet », intégralement souscrites par Mediolanum Farmaceutici S.p.A

(ensemble, les « **ABSA** »)

Il est prévu que l'assemblée générale des associés de la Société qui se réunira préalablement à la date d'approbation par l'Autorité des marchés financiers du prospectus relatif à l'offre au public des actions de la Société intervenant à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris constate la caducité de l'ensemble des 221.529 bons de souscription dits Ratchets émis par la Société et l'annulation corrélative desdits bons de souscription dits Ratchets, sous condition suspensive de la première cotation des actions dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société.

Préalablement à cette assemblée générale, les titulaires des bons de souscription dits Ratchets auront, dans les cadre d'une décision de l'assemblée spéciale des titulaires d'actions de préférence de la Société ou par courrier individuel (pour Mediolanum Farmaceutici S.p.A), renoncé, purement et simplement, de manière ferme et irrévocable, aux bons de souscription d'actions dits Ratchet dont ils étaient titulaires et à leur exercice, ainsi qu'à tous les droits que ces titulaires pourraient détenir au titre desdits bons de souscription d'actions.

En conséquence, à la première cotation des actions dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, aucun bon de souscription dit « Ratchet » ne sera plus en circulation.

19.1.5.4 Obligations convertibles

Conformément à la 8^{ème} décision de l'assemblée générale mixte en date du 5 mars 2021, la Société a émis 1.895.000 obligations convertibles en actions de préférence à chacune desquelles est attaché un bon de souscription d'actions Ratchet, pour un montant total de 1.895.000 euros (les « **OC 2021** »). Les titulaires des OC 2021 étaient tels que décrits ci-après :

Titulaire	Nombre d'OC
Newton Bio Capital I Pricaf Privée SA	1.000.000
FPCI Capdecisif 3 ¹²⁹	200.000
Gocapital Amorçage II	500.000
Monsieur Frédéric Zampatti	20.000
Arcole	100.000
Monsieur Jean-Claude Deschamps	75.000
Total	1.895.000

¹²⁹ Fonds professionnel de capital investissement géré par Karista SAS.

Tous les bénéficiaires des obligations convertibles ont notifié leur souhait de participer à l'augmentation de capital à venir dans le cadre de l'introduction en bourse. Dans ce cadre, l'assemblée générale de la Société en date du 10 septembre 2021 a modifié les termes et conditions des OC 2021 pour prévoir un cas de remboursement des OC 2021 en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société sur le marché Euronext Growth à Paris, les titulaires s'engageant à souscrire à l'opération de première cotation de la Société, par compensation de créances, pour un montant correspondant à la totalité du montant du principal et des intérêts remboursés au titre des OC 2021. Préalablement à l'assemblée générale en date du 10 septembre 2021, l'assemblée spéciale des titulaires des OC 2021 a approuvé en date du 10 septembre 2021 la modification des termes et conditions des OC 2021.

19.1.6 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune condition régissant un droit d'acquisition et/ou une obligation attachée au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital, à l'exception de l'engagement pris par Mediolanum Farmaceutici S.p.a d'investir un montant total de 2.500.000 euros lors du prochain tour de financement de la Société, tel que décrit en section 20.3.1 du Document d'enregistrement.

Il est précisé que le pacte d'actionnaires existant entre les associés de la Société à la date du Document d'Enregistrement sera résilié préalablement à la date d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris.

19.1.7 Informations sur le capital de tout membre de la Société 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 pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

19.2 Acte constitutif et statuts

L'assemblée générale de la Société prévue le 4 octobre 2021 décidera, avec effet à la date d'approbation du prospectus par l'Autorité des marchés financiers, la transformation de la Société en société anonyme avec conseil d'administration et la refonte des statuts de la Société. Les informations ci-dessous sont telles que contenues dans les statuts refondus de la Société.

19.2.1 Objet social

L'article 2 des statuts de la Société prévoit que la société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement, la mise au point et la commercialisation de molécules, de dispositifs médicaux ou de tout produit à visée thérapeutique ou diagnostique dans le domaine de la santé humaine ou animale ; la prestation de services, l'expertise et la formation dans le domaine des molécules, des dispositifs médicaux ou de tout produit à visée thérapeutique ou diagnostique dans le domaine de la santé humaine ou animale ;
- l'acquisition, la prise, la conception, le développement et l'exploitation, directe ou indirecte, de tous brevets, licences, marques, modèles ou précédés se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation sociale, ainsi que la vente, l'octroi de licence et la commercialisation de ces brevets, licences, marques et modèles ;
- toutes opérations industrielles, financières ou commerciales, qu'elles soient relatives à des biens mobiliers ou immobiliers, qui peuvent être liées directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ;
- et, généralement, toutes opérations quelles qu'elles soient se rattachant directement ou indirectement à l'objet ci-dessus ou à tous objets similaires ou annexes et susceptibles de faciliter le développement de la Société ;

le tout, tant pour elle-même que pour le compte de tiers ou en participation, sous quelque forme que ce soit, notamment par voie de création de sociétés, de souscription, de commandite, de fusion ou d'absorption, d'avance, d'achat ou de vente de titres ou droits sociaux, de cession ou de location de tout ou partie de ses biens et droits mobiliers et immobiliers, ou par tout autre mode.

19.2.2 Droits, privilèges, restrictions et obligations attachés aux actions (articles 5 et 7 des statuts)

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

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

Les droits et obligations attachés à l'action suivent celle-ci, dans quelque main qu'elle passe et la cession comprend tous les dividendes échus et non payés et à échoir et, le cas échéant, la quote-part des réserves et des provisions.

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

La propriété de l'action entraîne, ipso facto, l'approbation par le titulaire des présents statuts ainsi que celle des décisions des assemblées générales d'actionnaires.

La propriété de l'action n'entraînera pas (i) de droit particulier ou préférentiel (autre que les droits préférentiels de souscription attachés aux actions ordinaires), (ii) l'obligation de répondre aux appels de capitaux supplémentaires, (iii) la mise en œuvre de réserves ou de fonds d'amortissement, (iv) la mise en place de toute disposition instaurant une discrimination ou jouant en faveur de détenteurs actuels ou potentiels d'actions parce que l'actionnaire possède un nombre important d'actions.

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprimés en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, chaque action donne droit à une voix. Tout mécanisme conférant de plein droit un droit de vote double aux actions pour lesquelles il serait justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire est expressément écarté par les présents statuts.

En plus du droit de vote, que la loi attache aux actions, chacune d'elles donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes. Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

19.2.3 Dispositifs de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourraient avoir pour effet de retarder, différer ou 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.

19.2.4 Franchissements de seuils statutaires

Les statuts de la Société n'instaurent pas de seuils statutaires.

Les seuils légaux sur le marché Euronext Growth sont néanmoins applicables à la Société. Tout franchissement direct ou indirect des seuils légaux de 50% et 95% du capital ou des droits de vote d'un émetteur dont les actions sont admises sur Euronext Growth, par un actionnaire agissant seul ou de concert, devront être déclaré à la société et à l'AMF.

20 CONTRATS IMPORTANTS

20.1 Contrats de licence conclus par Acticor Biotech en qualité de licencié

20.1.1 Contrats conclus avec l'Inserm Transfert et des établissements associés (2014 – 2015)

20.1.1.1 Présentation générale

La Société a conclu une série de quatre contrats avec l'Inserm Transfert et/ou des établissements associés :

- un contrat de prestation de recherche entré en vigueur le 1^{er} mars 2014 et expiré le 1^{er} mai 2015 avec l'Inserm Transfert, l'Université Paris Diderot-Paris 7 et l'Université Paris 13 (ensemble les « **Etablissements** ») ;
- un contrat de licence avec l'Inserm Transfert entré en vigueur le 4 avril 2014 octroyant à la Société une licence mondiale exclusive sur des brevets et non-exclusive sur du savoir-faire dans le domaine des maladies cardiovasculaires (cf. Section 20.1.1.2 ci-dessous) ; et
- un contrat de collaboration avec l'Inserm Transfert et les autres Etablissements entré en vigueur le 1^{er} avril 2015 et définissant les modalités d'une collaboration entre les parties pour le co-développement des brevets faisant l'objet de la licence, ayant expiré le 1^{er} novembre 2017 ;
- un nouveau contrat de collaboration avec l'Inserm Transfert, l'Université de Paris (issue de la fusion des universités Paris-Descartes et Paris-Diderot) et l'Université Sorbonne Paris Nord (anciennement l'Université Paris 13) entré en vigueur le 19 avril 2021 pour une durée de 30 mois qui définit les modalités de leur collaboration pour la réalisation d'une nouvelle recherche et fixe les droits et obligations des parties sur les résultats de cette dernière (cf. Section 20.1.1.3 ci-dessous).

Dans le cadre de l'exécution des contrats susvisés, la Société, les Etablissements et l'Université Paris-Sud ont produit conjointement des résultats constitutifs d'une invention ayant fait l'objet d'une demande de brevet n°EP15 179 908.7 déposée par la Société le 5 août 2015 (le « **Brevet de 2015** »), qui a été ensuite intégré par voie d'avenant au contrat de collaboration en tant que « résultat conjoint » issus de la collaboration, ainsi que d'une demande de brevet déposée par la Société le 3 février 2017 (le « **Brevet de 2017** »). La Société a ensuite exercé son droit d'option pour obtenir l'exploitation exclusive de ces deux brevets et les parties sont convenues d'intégrer les Brevet de 2015 et de 2017 par voie d'avenants au contrat de licence.

20.1.1.2 Licence concédée par l'Inserm Transfert (2014)

La Société a conclu un contrat de licence avec l'Inserm Transfert entré en vigueur le 4 avril 2014, modifié par deux avenants en date respectivement du 21 novembre 2016 (prenant effet rétroactivement le 5 août 2015) et du 11 décembre 2017 (prenant effet rétroactivement le 3 février 2017).

Aux termes de ce contrat, la Société a obtenu, dans le domaine des maladies cardiovasculaires : (i) une licence d'exploitation mondiale exclusive sur certains brevets respectivement détenus par l'Inserm (« *Anti-glycoprotein VI SCFV fragment for treatment of thrombosis* »), codétenus par l'Inserm et la société Millenium Pharmaceuticals (ayant donné mandat à l'Inserm Transfert pour conclure la licence) (« *GLYCOPROTEIN VI AND USES THEREOF* ») et/ou codétenus par les Etablissements, l'Université Paris-Sud et la Société (dans le cas du Brevet de 2015, relatif aux « *NOVEL ANTIBODIES ANTI-HUMAN GPVI AND USES THEREOF* ») et (ii) une licence d'exploitation mondiale non-exclusive sur du savoir-faire associé de l'Inserm. La seconde famille de brevets (co-détenue par l'Inserm et Millenium Pharmaceuticals) est expirée à ce jour.

Le contrat encadre, en outre, le sort des perfectionnements des brevets qui font l'objet de la licence générés par les parties. La Société est propriétaire des perfectionnements des brevets qu'elle génère seule et copropriétaire conjointement avec l'Inserm et/ou Millenium Pharmaceuticals des perfectionnements des brevets qu'elle génère conjointement avec l'Inserm et/ou Millenium Pharmaceuticals. La Société bénéficiait par ailleurs d'un droit d'option exclusif pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs sur certains perfectionnements des brevets générés par le laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (UMR U1148) sous cotutelle des Etablissements, qui a été exercé, par voie de notification adressée par la Société à l'Inserm Transfert, à l'égard du Brevet de 2015 le 30 avril 2016 et au regard du Brevet de 2017 le 28 juillet 2017.

La licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant, notamment, des paiements forfaitaires échelonnés après la signature du contrat et lors de l'atteinte de jalons réglementaires (*milestones*) ainsi

que des redevances en cas d'exploitation directe ou indirecte des produits objet de la licence ou de cession du contrat.

Le contrat de licence prendra fin, produit par produit, à la plus tardive des dates suivantes : (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier brevet couvrant la fabrication, l'utilisation ou la vente du produit ou (ii) dix ans après la première vente commerciale du produit.

20.1.1.3 Contrat de collaboration avec l'Inserm Transfert et des établissements associés (2021)

La Société a conclu un nouveau contrat de collaboration avec l'Inserm Transfert, l'Université de Paris (issue de la fusion des universités Paris-Descartes et Paris-Diderot) et l'Université Sorbonne Paris Nord (anciennement l'Université Paris 13) entré en vigueur le 19 avril 2021 pour une durée de 30 mois. Ce contrat définit les modalités de collaboration des parties pour la réalisation d'un projet de recherche portant sur le ciblage de GPVI dans la fibrose pulmonaire et les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, et fixe leurs droits et obligations respectifs sur les résultats de cette recherche. Il n'implique pas de flux financiers significatifs. La recherche durera jusqu'au 19 avril 2023 et pourra être prolongée par avenant entre les parties.

Aux termes de ce nouveau contrat de collaboration, tous les résultats générés conjointement par la Société et une ou plusieurs parties dans le cadre du programme de recherche appartiennent en copropriété ou en indivision à la Société et l'ensemble des établissements associés, selon les modalités d'un règlement de copropriété ou une convention d'indivision qui sera signé(e) ultérieurement. Les résultats générés par la Société seule appartiennent exclusivement à la Société. A l'issue de la réalisation du projet de recherche, la Société bénéficie d'une option exclusive et mondiale pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs (sauf le savoir-faire pour lequel la Société obtiendra des droits non exclusifs) et mondiaux sur tous les résultats propres des établissements et les résultats conjoints, brevetés ou non, dans le domaine du traitement de la fibrose pulmonaire et de l'accident vasculaire cérébral hémorragique. En cas de levée d'option pour des perfectionnements, les parties sont convenues de signer un avenant au contrat de licence susmentionné (2014).

20.1.2 Licence concédée par la SATT Ouest Valorisation (2019)

La Société a conclu un contrat de sous-licence avec la SATT Ouest Valorisation entré en vigueur le 25 octobre 2019. Ce contrat intervient alors que la Société a acquis via un apport de titre AVCare, une société financée par la SATT Ouest Valorisation et GO Capital qui avait pour objet d'exploiter la famille de brevet faisant l'objet de la sous-licence.

Aux termes de ce contrat, la Société a obtenu une sous-licence d'exploitation exclusive sur une famille de brevets codétenue par l'Inserm, l'Etablissement Français du Sang, l'Université de Bretagne Occidentale et le CHRU de Brest relative à des biomarqueurs dans le domaine de l'accident vasculaire cérébral (demandes n°EP18 305 600.1 et PCT/EP2019/062653), dans tous pays où une demande de brevet a été déposée et/ou pays dans lequel un brevet est délivré et en vigueur, pour développer et exploiter des produits ou des services dans toutes les applications couvertes par le brevet. La Société bénéficie en outre d'un droit de sous-sous licencier l'exploitation commerciale des brevets concernés ainsi que d'un droit d'option sur l'exploitation des perfectionnements des brevets générés dans le cadre d'un programme de maturation financé par la SATT Ouest Valorisation pendant cinq ans suivant la signature de la sous-licence, et sera copropriétaire des perfectionnements des brevets qui seraient générés dans le cadre d'une collaboration entre la Société et l'un ou plusieurs des établissements de tutelle du laboratoire impliqué dans le programme de maturation.

La sous-licence est octroyée à la Société en contrepartie de termes financiers incluant, notamment, un paiement forfaitaire payable (par compensation de créance) par l'exercice de bons de souscription d'actions émis par la Société et souscrits par la SATT Ouest Valorisation en cas de succès du programme de maturation, des paiements forfaitaires lors de l'atteinte de jalons réglementaires (*milestones*) ainsi que des redevances en cas d'exploitation directe ou indirecte des produits objet de la licence.

Le contrat de sous-licence prendra fin à la date d'expiration ou d'abandon ou de nullité du dernier brevet en vigueur, en l'absence de résiliation.

20.2 Contrat de licence conclu par Acticor Biotech en qualité de concédant

20.2.1 Licence concédée à CMS (2018)

La Société a conclu un contrat de transfert d'actifs et de licence avec CMS Medical Limited (CMS) le 31 juillet 2018. Cet accord intervient en parallèle d'accords d'investissement conclus le même jour par la Société avec les entités CMS Medical Venture Investment (HK) Limited (CMS Venture), une filiale de China Medical System Holdings Limited, et A&B (HK) Limited en vertu desquels ces entités ont souscrit des titres de la Société et en sont devenues actionnaires.

Aux termes du contrat de transfert d'actifs et de licence, la Société a cédé certains actifs et octroyé une licence exclusive dans certaines indications sur des brevets et du savoir-faire contrôlés par la Société et relatifs au composé pharmaceutique ACT-017, pour le développement et l'exploitation de produits sur un territoire limité à une liste de pays en Asie (excluant le Japon et l'Inde). Le contrat prévoit deux types de rémunérations variables, à savoir des royalties de l'ordre de quelques pourcents sur la base des ventes nettes des produits tel que généré pour la commercialisation par CMS ou par ses partenaires locaux, et des « *milestones* » commerciaux basés sur des paliers d'atteinte de chiffre d'affaires cumulé réalisé par le client (cf. section 18.1.1, sous-section 2.13).

En outre, ce contrat prévoit que la Société et CMS coopéreront, notamment, pour la conduite d'essais cliniques multicentriques internationaux ainsi que l'accès et la référence à leurs données de développement respectives pour les besoins des dossiers réglementaires des produits, sous certaines conditions.

Enfin, CMS s'engage à se fournir en produits exclusivement auprès de la Société qui s'engage à se fournir exclusivement auprès de CMS pour les produits concernés, et qui est tenue à une obligation de moyens d'assurer la disponibilité des produits, sous réserve d'un contrat de fourniture qui devra être conclu par les parties en temps utile.

En contrepartie des droits concédés à CMS et de la fourniture de produits par la Société en vertu du contrat tels qu'évoqués ci-dessus, CMS doit payer à la Société des sommes forfaitaires à la signature du contrat et lors de l'atteinte d'objectifs commerciaux (*commercial milestones*), de redevances sur la base des ventes nettes des produits soumis au contrat et de prix de fourniture du produit garantissant une marge de fabrication pour la Société le cas échéant.

CMS s'engage à faire des efforts commercialement raisonnables pour développer chaque produit et demander, obtenir et maintenir les autorisations réglementaires relatifs aux produits couverts par la licence dans son territoire, y compris en réalisant tous les essais précliniques et cliniques nécessaires. CMS devra préparer un plan de développement et un plan de commercialisation, qui seront régulièrement mis à jour par CMS et revus par la Société.

Le contrat reste en vigueur jusqu'à sa résiliation par une partie sur l'un des fondements limitativement énumérés dans le contrat. En particulier, chaque partie peut résilier le contrat si CMS cesse de développer ou de commercialiser un produit faisant l'objet de la licence dans un pays de son territoire et ne trouve pas de cessionnaire pour effectuer le développement ou la commercialisation de ce produit dans le pays concerné dans un délai de douze mois après l'arrêt du développement ou de la commercialisation.

20.3 Contrats de collaboration conclus par Acticor Biotech

20.3.1 Contrat de collaboration avec Mediolanum (2016) et contrat de rachat et d'investissement (2021)

La Société avait conclu un contrat de collaboration de recherche et de développement avec Mediolanum Farmaceutici S.p.a (« **Mediolanum** ») entré en vigueur le 24 octobre 2016. Aux termes de ce contrat, Mediolanum devait contribuer avec la Société au financement d'activités de recherche et développement du candidat médicament ACT-017, conformément à un plan de développement du produit dans l'indication accident vasculaire cérébral ischémique jusqu'à la fin du premier essai clinique de phase 2 en versant un total de 3,25 million d'euros (cf. section 18.1.1, sous-section 2.13).

En contrepartie de sa contribution financière, Mediolanum devait être copropriétaire à hauteur de 25% des résultats relatifs à ACT-017. Par ailleurs, Mediolanum devait bénéficier d'une option, pendant la durée du plan de

développement, pour obtenir une licence exclusive moyennant redevance afin de distribuer le médicament ACT-017 en Italie, en France et à Monaco, ainsi qu'un droit de première négociation pour reprendre le projet si, une fois l'option exercée, la Société décidait de cesser le développement du produit.

Afin maximiser le potentiel industriel de développement et d'exploitation de ce médicament, la Société a conclu avec Mediolanum le 3 juin 2021 un contrat de rachat et d'investissement (le « **Contrat ML** ») mettant fin à ce contrat de collaboration de recherche et de développement et donc à l'option et au droit de première négociation précités. Dans ce cadre de cette résiliation, Mediolanum a rétrocédé à la Société sa quote-part des résultats relatifs à ACT-017 et s'est engagée à ne pas utiliser ces résultats. En contrepartie, Acticor Biotech a émis au bénéfice de Mediolanum qui les a souscrits, 55.000 actions ordinaires nouvelles, pour un prix de souscription égal à la valeur nominale des actions (1 euro par action), soit un total de 55.000 euros, ainsi que 45.455 actions ordinaires auxquelles étaient attachées des BSA « *Ratchet* » (Mediolanum renoncera par courrier définitivement à l'exercice de ses droits au titre de ces BSA – voir section 19.1.5.3 pour plus de détails) pour un prix de souscription égal à 110 euros, soit un total de 5.000.050 euros, et une souscription globale d'un montant de 5.055.050 euros. La souscription aux 55.000 actions de la Société à leur valeur nominale constituait la contrepartie de l'abandon des droits au titre du contrat du 24 octobre 2016 conclu avec Mediolanum.

Mediolanum s'est également engagée à investir un montant de 2.500.000 euros supplémentaire lors du prochain tour de financement de la Société. Cet engagement est structuré et réalisé de la façon suivante :

- Mediolanum a investi un montant de 1.250.000 euros dans le cadre et à la date de la souscription des obligations simples émises le 16 septembre 2021 par la Société (lesquelles seront remboursées par compensation de créances avec les sommes à devoir par Mediolanum à la Société dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse de la Société) ;
- Mediolanum investira un montant additionnel de 1.250.000 euros dans le cadre d'une souscription (en numéraire) dans le cadre de l'opération d'introduction en bourse de la Société.

Le montant total de la souscription de Mediolanum à la date de réalisation définitive de l'opération d'introduction en bourse de la Société s'élèvera donc aux 2.500.000 euros prévus. Ce contrat prévoit également que Mediolanum aura le droit de nommer un membre du conseil d'administration de la Société tant qu'elle détiendra au moins 15% de son capital et tant que la Société ne sera pas cotée. Il cessera donc de s'appliquer à compter de l'admission des titres de la Société sur le marché Euronext Growth.

20.3.2 Contrat de consortium BOOSTER (2020)

La Société est partenaire du consortium « BOOSTER : Stratégies thérapeutiques de reperfusion personnalisées basées sur le caillot à la phase aigüe de l'accident vasculaire cérébral » répondant à un appel à projet « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) » lancé par l'Agence Nationale de la Recherche.

A cet effet, la Société a conclu un accord de consortium le 26 novembre 2020 avec des partenaires issus du secteur public (dont l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris qui coordonne le projet) et du secteur privé (dont les sociétés Diagnostica Stago, Sensome et Balt Extrusion). Cet accord définit les modalités d'exécution et la gouvernance du projet BOOSTER et n'implique pas de flux financiers significatifs.

Dans le cadre du consortium BOOSTER, la Société participera notamment à un essai clinique multicentrique de phase 2 évaluant l'efficacité de son produit ACT-017 intitulé « *Randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, efficacy and safety study of glenzocimab used as an add-on therapy on top of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke* ». L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris sera le promoteur et le Professeur Mikael Mazighi l'investigateur principal de cet essai clinique.

20.4 Principaux contrats de services relatifs au développement et à la fabrication des produits d'Acticor Biotech

20.4.1 Contrat de développement et de fabrication conclu avec Millipore (2016)

La Société a conclu un contrat-cadre de développement et de fabrication avec Millipore SAS (appartenant au groupe Merck), entré en vigueur le 25 avril 2016 et couvrant la fourniture de certains services de fabrication par Millipore à la Société en vertu de contrats d'application. Le contrat-cadre a été prorogé par amendement du 3 juillet 2019 et prend fin au plus tard entre le 3 juillet 2022 ou à l'issue de l'accomplissement de tous les services prévus

dans le dernier contrat d'application conclu avant le 3 juillet 2022. Un contrat d'application significatif a notamment été conclu le 18 décembre 2020 pour la fourniture d'autres services de fabrication par Millipore à la Société et des analyses prospectives sont prévues.

Toutes les inventions générées dans le cadre des services et directement liées à la technologie de la Société, en particulier tous les produits fabriqués dans le cadre du contrat en excluant les informations confidentielles de Millipore, appartiennent exclusivement à la Société. En outre, Millipore est tenue à des obligations de transfert de technologie à l'égard des procédés de fabrication développés dans le cadre du contrat au bénéfice de la Société ou du tiers qu'elle désigne.

20.4.2 Contrat de développement et de fabrication conclu avec Catalent (2016)

La Société a conclu un contrat de développement et de fabrication avec Catalent Pharma Solutions LLC le 2 mai 2016, qui est entré en vigueur lors de la complétion de certaines activités de développement en septembre 2016. Ce contrat couvre le développement par Catalent, à l'aide de sa technologie GPEx®, de lignées cellulaires cédées à la Société et permettant la production du produit ACT-017.

Aux termes du contrat, Catalent doit céder et transférer à la Société les lignées cellulaires précitées pour le développement et l'exploitation de produits (notamment ACT-017). La Société peut transférer les lignées cellulaires à des tiers, notamment pour externaliser la fabrication de ses produits, sous certaines conditions.

En contrepartie de cette cession, le contrat prévoit des termes financiers à la charge de la Société incluant des paiements forfaitaires échelonnés après la signature du contrat, lors de la commande d'une certaine quantité de lignées cellulaires et lors de l'atteinte de jalons réglementaires (*milestones*), ainsi que des redevances en cas d'exploitation des produits fabriqués à partir des lignées cellulaires qui peuvent être remplacées, au choix de la Société, par le paiement d'un montant forfaitaire déterminé avant la commercialisation des produits. La Société a l'option d'initier des négociations avec Catalent une fois pendant la durée du contrat afin de conclure un accord prévoyant le paiement par la Société d'un montant forfaitaire unique (*buy-out*) remplaçant les paiements de *milestones* et redevances qui n'ont pas encore été dus par la Société au titre du contrat.

Le contrat reste en vigueur jusqu'à sa résiliation par une partie sur l'un des fondements limitativement énumérés dans le contrat.

20.4.3 Contrats conclus avec des *Contract Research Organizations* (CRO) pour la conduite d'essais cliniques

La Société externalise la gestion de ses essais cliniques relatifs au produit ACT-017 en cours de développement à des sociétés du secteur (*Contract Research Organizations*) dont, en particulier, Orion Santé SARL et ILIFE Consulting pour l'étude Actimis (pour l'indication AVC) en France, en Italie, en Espagne, en Belgique, en Allemagne, en Suède et aux Pays-Bas dans l'indication AVC ainsi que RCTS et Clinergy pour l'étude Garden (pour l'indication Covid-19) respectivement en France et au Brésil. Les modalités financières de ces contrats n'impliquent pas de flux significatifs.

21 DOCUMENTS DISPONIBLES

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège social de la Société. Le Document d'enregistrement peut également être consulté sur le site Internet de la Société (<https://acticor-biotech.com>) et sur le site de l'AMF (www.amf-france.org).

Peuvent notamment être consultés au siège social :

- L'acte constitutif et les statuts de la Société
- Tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le Document d'enregistrement.

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur. Toute information réglementée au sens des dispositions du Règlement AMF est également sur le site Internet de la Société (<https://acticor-biotech.com>)

22 GLOSSAIRE

Abréviation/Terme	Définition
ANSM (<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>)	Etablissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les AMM (autorisations de mise sur le marché) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
AMM (<i>Autorisation de mise sur le marché</i>)	Autorisation administrative dont l'obtention est un préalable nécessaire à la vente de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Elle est accordée, au sein de l'Union européenne, par l'EMA (<i>European Medicines Agency</i> – Agence européenne des médicaments), et aux Etats-Unis, par la FDA (<i>Food and Drug Administration</i>).
ANR (<i>Agence Nationale de la Recherche</i>)	Agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.
BPF ou GMP (<i>Bonnes Pratiques de Fabrication</i> 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.
BLA (<i>Biologics License Application</i>)	Demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques.
BPC ou GCP (<i>Bonnes Pratiques Cliniques</i> ou <i>Good Clinical Practice</i>)	Ensemble de normes obligatoires dont l'objectif est de garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais.
BPL ou GLP (<i>Bonnes Pratiques de Laboratoire</i> ou <i>Good Laboratory Practice</i>)	Ensemble de règles à respecter lors d'essais précliniques afin de garantir la qualité et l'intégrité des données obtenues dans la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.
CHMP (<i>Comité des médicaments à usage humain</i> ou <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)	Comité de l'EMA (<i>European Medicines Agency</i> – Agence européenne des médicaments)
CRO (<i>Contract Research Organization</i>)	Sociétés de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques.
DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>)	Comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique.
EMA (<i>European Medicine Agency</i> ou <i>Agence Européenne du Médicament</i>)	Organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du

	développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.
Fast Track	Programme accéléré de la FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments et produits biologiques destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital.
FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	Autorité américaine dont le champ de compétence couvre notamment la validation d'essais cliniques et la délivrance d'autorisations de commercialisation de médicaments et dispositifs médicaux sur le territoire américain.
IND (<i>Investigational New Drug Application</i>)	Demande d'autorisation à la FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux Etats-Unis.
IRB (<i>Institutional Review Board</i>)	Comité d'éthique indépendant au sein ou au service de chaque établissement dans lequel un essai clinique est mené qui est chargé d'examiner et d'approuver chaque étude clinique, d'approuver le formulaire de consentement éclairé et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.
Maladie Orpheline	Maladies pour lesquelles on ne dispose d'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).
Phases cliniques	<p>Phase 1 : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme.</p> <p>Phase 2 : le produit est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.</p> <p>Phase 3 : les essais sont menés chez un grand nombre de patients porteurs d'une maladie ciblée pour comparer le traitement à l'étude au traitement de référence afin de produire des données démontrant son efficacité relative et sa tolérance.</p> <p>Phase 4 : des essais (parfois nommés essais de Phase 4) peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces</p>

	essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase 4 en tant que condition d'approbation.
Phases précliniques	Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité.
PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i> ou <i>rapport périodique actualisé de pharmacovigilance</i>)	Rapport produit à des dates prédéfinies par le titulaire d'autorisation de mise sur le marché après qu'un médicament ait reçu une autorisation de mise sur le marché visant à fournir des informations complètes et à jour sur l'innocuité d'un médicament. Ce rapport doit résumer toute nouvelle preuve de sécurité, d'efficacité et d'efficience pouvant affecter l'équilibre entre les risques et les bénéfices. Ce rapport fournit aux autorités réglementaires des informations concernant les risques et identifie où des initiatives de gestion des risques peuvent être requises.
REMS (<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>)	Programme de la FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) pour la surveillance des médicaments présentant un potentiel élevé d'effets indésirables graves et dont le but est d'assurer que les bénéfices d'un médicament surpassent ses risques.
SUSAR (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions</i>)	Effets indésirables graves inattendus suspectés
Tolérance	Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration de substances chimiques, dont des médicaments, ou des traitements par des agents physiques.

23 TABLE DE CONCORDANCE

Section de l'annexe I du règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017		Section du Document d'Enregistrement
SECTION 1	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE	1
Point 1.1	Identifier toutes les personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement, ou d'une partie seulement de ces informations, auquel cas il convient d'indiquer de quelle partie il s'agit. Lorsque les personnes responsables sont des personnes physiques, y compris des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de l'émetteur, indiquer leur nom et leur fonction; lorsqu'il s'agit de personnes morales, indiquer leur dénomination et leur siège statutaire.	1.1
Point 1.2	Fournir une déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement attestant que les informations qu'il contient sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et qu'il ne comporte pas d'omissions de nature à en altérer la portée. Le cas échéant, fournir une déclaration des personnes responsables de certaines parties du document d'enregistrement attestant que les informations contenues dans les parties dont elles sont responsables sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et que lesdites parties ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.	1.2 à 1.3
Point 1.3	Lorsqu'une déclaration ou un rapport attribué(e) à une personne intervenant en qualité d'expert est inclus(e) dans le document d'enregistrement, fournir les renseignements suivants sur cette personne: a) son nom; b) son adresse professionnelle; c) ses qualifications; d) le cas échéant, tout intérêt important qu'elle a dans l'émetteur. Si la déclaration ou le rapport a été produit(e) à la demande de l'émetteur, indiquer que cette déclaration ou ce rapport a été inclus(e) dans le document d'enregistrement avec le consentement de la personne ayant avalisé le contenu de cette partie du document d'enregistrement aux fins du prospectus.	1.4
Point 1.4	Lorsque des informations proviennent d'un tiers, fournir une attestation confirmant que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que l'émetteur le sache et soit en mesure de le vérifier à partir des données publiées par ce tiers, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	1.5

Point 1.5	Fournir une déclaration indiquant que: a)le [document d'enregistrement/prospectus] a été approuvé par [nom de l'autorité compétente], en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129; b)[nom de l'autorité compétente] n'approuve ce [document d'enregistrement / prospectus] qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129; c)cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du [document d'enregistrement/prospectus].	1.6
SECTION 2	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	2
Point 2.1	Donner le nom et l'adresse des contrôleurs légaux des comptes de l'émetteur, pour la période couverte par les informations financières historiques (indiquer aussi l'appartenance à un organisme professionnel).	2.1
Point 2.2	Si des contrôleurs légaux ont démissionné, ont été démis de leurs fonctions ou n'ont pas été reconduits dans leurs fonctions durant la période couverte par les informations financières historiques, donner les détails de cette information, s'ils sont importants.	2.2
SECTION 3	FACTEURS DE RISQUE	3
Point 3.1	Fournir une description des risques importants qui sont propres à l'émetteur, répartis en un nombre limité de catégories, dans une section intitulée « facteurs de risque ». Dans chaque catégorie, il convient d'indiquer en premier lieu les risques les plus importants d'après l'évaluation effectuée par l'émetteur, l'offreur ou la personne qui sollicite l'admission à la négociation sur un marché réglementé, compte tenu de leur incidence négative sur l'émetteur et de la probabilité de leur survenance. Ces risques doivent être corroborés par le contenu du document d'enregistrement.	3.1 à 3.4
SECTION 4	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	4
Point 4.1	Indiquer la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur.	4.1
Point 4.2	Indiquer le lieu d'enregistrement de l'émetteur, son numéro d'enregistrement et son identifiant d'entité juridique (LEI).	4.2
Point 4.3	Indiquer la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsque celle-ci n'est pas indéterminée;	4.3
Point 4.4	Indiquer le siège social et la forme juridique de l'émetteur, la législation régissant ses activités, le pays dans lequel il est constitué, l'adresse et le numéro de téléphone de son siège statutaire (ou de son principal lieu d'activité, s'il est différent de son siège statutaire) ainsi que son site web, s'il en a un, avec un avertissement indiquant que les informations figurant sur le site web ne font pas partie du prospectus, sauf si ces informations sont incorporées par référence dans le prospectus.	4.4

SECTION 5	APERÇU DES ACTIVITÉS	5
Point 5.1	Principales activités	5.2
Point 5.1.1	Décrire la nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités — y compris les facteurs clés y afférents —, en mentionnant les principales catégories de produits vendus et/ou de services fournis durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.	5.2
Point 5.1.2	Mentionner tout nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché et, dans la mesure où le développement de nouveaux produits ou services a été publiquement annoncé, en indiquer l'état d'avancement.	5.3 à 5.9
Point 5.2	Principaux marchés Décrire les principaux marchés sur lesquels opère l'émetteur, en ventilant son chiffre d'affaires total par type d'activité et par marché géographique, pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.	5.8.6
Point 5.3	Indiquer les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	5.3 à 5.4
Point 5.4	Stratégie et objectifs Décrire la stratégie et les objectifs de l'émetteur, tant financiers que non financiers (le cas échéant). Cette description prend en compte les perspectives et défis futurs de l'émetteur.	5.2.3 à 5.2.4
Point 5.5	S'il a une influence sur les activités ou la rentabilité de l'émetteur, fournir des informations, sous une forme résumée, sur le degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication.	5.10.2 et 3.4
Point 5.6	Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	5.5.4
Point 5.7	Investissements	5.12
Point 5.7.1	Décrire les investissements importants (y compris leur montant) réalisés par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, jusqu'à la date du document d'enregistrement.	5.12.1
Point 5.7.2	Décrire tous les investissements importants de l'émetteur qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris, y compris leur répartition géographique (sur le territoire national et à l'étranger) et leur méthode de financement (interne ou externe).	5.12.2
Point 5.7.3	Fournir des informations concernant les coentreprises et les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et de son passif, de sa situation financière ou de ses résultats.	5.10.3

Point 5.7.4	Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.	5.10.4
SECTION 6	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	6
Point 6.1	Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur. Cette description peut consister en un organigramme ou en être accompagnée, si cela contribue à clarifier la structure organisationnelle du groupe.	6.1
Point 6.2	Dresser la liste des filiales importantes de l'émetteur, y compris leur nom, leur pays d'origine ou d'établissement ainsi que le pourcentage de capital et, s'il est différent, le pourcentage de droits de vote qui y sont détenus.	6.2
SECTION 7	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	7
Point 7.1	Situation financière	7.1
Point 7.1.1	<p>Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement et où elles sont nécessaires pour comprendre les activités de l'émetteur dans leur ensemble, fournir un exposé fidèle de l'évolution et le résultat de ses activités ainsi que de sa situation pour chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées, en indiquant les causes des changements importants survenus.</p> <p>Cet exposé consiste en une analyse équilibrée et exhaustive de l'évolution et du résultat des activités de l'émetteur, ainsi que de sa situation, en rapport avec le volume et la complexité de ces activités.</p> <p>Dans la mesure nécessaire à la compréhension de l'évolution, des résultats ou de la situation de l'émetteur, l'analyse comporte des indicateurs clés de performance, de nature financière et, le cas échéant, non financière, ayant trait à l'activité spécifique de la société. Cette analyse contient, le cas échéant, des renvois aux montants publiés dans les états financiers annuels et des explications supplémentaires de ces montants.</p>	7.1.1 à 7.1.4
Point 7.1.2	<p>Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement et où elles sont nécessaires pour comprendre les activités de l'émetteur dans leur ensemble, l'exposé comporte également des indications sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) l'évolution future probable des activités de l'émetteur; b) ses activités en matière de recherche et de développement. <p>Les exigences prévues au point 7.1 peuvent être satisfaites par l'inclusion du rapport de gestion visé aux articles 19 et 29 de la directive 2013/34/UE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾.</p>	7.1.5
Point 7.2	Résultats d'exploitation	7.2
Point 7.2.1	Mentionner les facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, et indiquer la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.	7.2.1

Point 7.2.2	Lorsque les informations financières historiques font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	7.2.1.2
SECTION 8	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	8
Point 8.1	Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	8.1
Point 8.2	Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.	8.2 à 8.3
Point 8.3	Fournir des informations sur les besoins de financement et la structure de financement de l'émetteur.	8.4
Point 8.4	Fournir des informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de l'émetteur.	8.5
Point 8.5	Fournir des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés au point 5.7.2.	8.6
SECTION 9	ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE	9
Point 9.1	Fournir une description de l'environnement réglementaire dans lequel l'émetteur opère et qui peut influencer de manière significative sur ses activités et mentionner toute mesure ou tout facteur de nature administrative, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de l'émetteur.	9.1 à 9.4
SECTION 10	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	10
Point 10.1	Fournir une description: a) des principales tendances récentes ayant affecté la production, les ventes et les stocks ainsi que les coûts et les prix de vente entre la fin du dernier exercice et la date du document d'enregistrement; b) de tout changement significatif de performance financière du groupe survenu entre la fin du dernier exercice pour lequel des informations financières ont été publiées et la date du document d'enregistrement, ou fournir une déclaration négative appropriée.	10.1
Point 10.2	Signaler toute tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement dont l'émetteur a connaissance et qui est raisonnablement susceptible d'influencer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.	10.2
SECTION 11	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	11

Point 11.1	Lorsqu'un émetteur a publié une prévision ou une estimation du bénéfice (qui est encore en cours et valable), celle-ci doit être incluse dans le document d'enregistrement. Si une prévision ou une estimation du bénéfice a été publiée et est encore en cours, mais n'est plus valable, fournir une déclaration en ce sens, ainsi qu'une explication des raisons pour lesquelles cette prévision ou estimation n'est plus valable. Une telle prévision ou estimation caduque n'est pas soumise aux exigences prévues aux points 11.2 et 11.3.	N/A
Point 11.2	<p>Lorsqu'un émetteur choisit d'inclure une nouvelle prévision ou estimation du bénéfice, ou une prévision ou estimation du bénéfice précédemment publiée conformément au point 11.1, cette prévision ou estimation du bénéfice doit être claire et sans ambiguïté et contenir une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur la fait reposer.</p> <p>La prévision ou estimation est conforme aux principes suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) les hypothèses relatives à des facteurs que peuvent influencer les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance doivent être clairement distinguées des hypothèses relatives à des facteurs échappant totalement à leur influence; b) les hypothèses doivent être raisonnables, aisément compréhensibles par les investisseurs, spécifiques et précises et sans lien avec l'exactitude générale des estimations sous-tendant la prévision; c) dans le cas d'une prévision, les hypothèses mettent en exergue pour l'investisseur les facteurs d'incertitude qui pourraient changer sensiblement l'issue de la prévision. 	N/A
Point 11.3	<p>Le prospectus contient une déclaration attestant que la prévision ou l'estimation du bénéfice a été établie et élaborée sur une base:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) comparable aux informations financières historiques; b) conforme aux méthodes comptables de l'émetteur. 	N/A
SECTION 12	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	12
Point 12.1	<p>Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, au sein de l'émetteur, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de l'émetteur lorsque ces activités sont significatives par rapport à celui-ci:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance; b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions; c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans; d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que l'émetteur dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires. <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles des personnes visées aux points a) à d).</p> <p>Pour chaque personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour chaque personne visée aux points b) et d) du premier</p>	12.1

	<p>alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience pertinentes en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</p> <p>a) le nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire d'énumérer toutes les filiales de l'émetteur au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance;</p> <p>b) le détail de toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins;</p> <p>c) le détail de toute faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire concernant les personnes visées aux points a) et d) du premier alinéa qui ont occupé une ou plusieurs de ces fonctions au cours des cinq dernières années au moins;</p> <p>d) le détail de toute mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée contre ces personnes par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés). Indiquer également si ces personnes ont déjà, au moins au cours des cinq dernières années, été déchues 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.</p> <p>S'il n'y a aucune information de la sorte à communiquer, il convient de le déclarer expressément.</p>	
Point 12.2	<p>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</p> <p>Les conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs de l'une quelconque des personnes visées au point 12.1 à l'égard de l'émetteur et ses intérêts privés et/ou d'autres devoirs doivent être clairement signalés. En l'absence de tels conflits d'intérêts, une déclaration en ce sens doit être faite.</p> <p>Indiquer tout arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou avec des clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 12.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.</p> <p>Donner le détail de toute restriction acceptée par les personnes visées au point 12.1 concernant la cession, dans un certain laps de temps, des titres de l'émetteur qu'elles détiennent.</p>	12.2
SECTION 13	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	13
	Concernant le dernier exercice complet clos, indiquer, pour toute personne visée au point 12.1, premier alinéa, points a) et d):	

Point 13.1	Indiquer le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par la personne. Cette information doit être fournie sur une base individuelle, sauf s'il n'est pas exigé d'informations individualisées dans le pays d'origine de l'émetteur et si celui-ci n'en publie pas autrement.	13.1
Point 13.2	Le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages du même ordre.	13.2
SECTION 14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	14
	Pour le dernier exercice clos de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point 12.1, premier alinéa, point a):	
Point 14.1	La date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction.	14.1 12.1.1
Point 14.2	Des informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat, ou une déclaration appropriée attestant de l'absence de tels avantages.	14.2
Point 14.3	Des informations sur le comité d'audit et le comité de rémunération de l'émetteur, comprenant le nom des membres de ces comités et un résumé du mandat en vertu duquel ils siègent.	14.3
Point 14.4	Une déclaration indiquant si l'émetteur se conforme, ou non, au(x) régime(s) de gouvernance d'entreprise qui lui est (sont) applicable(s). Si l'émetteur ne s'y conforme pas, il convient d'inclure une déclaration en ce sens, assortie d'une explication des raisons de cette non-conformité.	14.4
Point 14.5	Les incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise, y compris les modifications futures de la composition des organes d'administration et de direction et des comités (dans la mesure où cela a déjà été décidé par les organes d'administration et de direction et/ou l'assemblée des actionnaires).	14.5
SECTION 15	SALARIÉS	15
Point 15.1	Indiquer soit le nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques, soit leur nombre moyen durant chaque exercice de cette période, jusqu'à la date du document d'enregistrement (ainsi que les changements de ce nombre, s'ils sont importants) et, si possible, et si cette information est importante, la répartition des salariés par grande catégorie d'activité et par site. Si l'émetteur emploie un grand nombre de travailleurs temporaires, indiquer également le nombre moyen de ces travailleurs temporaires durant l'exercice le plus récent.	15.1

Point 15.2	Participations et stock options Pour chacune des personnes visées au point 12.1, premier alinéa, points a) et d), fournir des informations, les plus récentes possibles, concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions.	15.2
Point 15.3	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	15.3
SECTION 16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	16
Point 16.1	Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur devant être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci, ainsi que le montant de la participation ainsi détenue à la date du document d'enregistrement. En l'absence de telles personnes, fournir une déclaration appropriée indiquant l'absence de telles personnes.	16.1
Point 16.2	Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur détiennent des droits de vote différents, ou fournir une déclaration appropriée indiquant l'absence de tels droits de vote.	16.2
Point 16.3	Dans la mesure où ces informations sont connues de l'émetteur, indiquer si celui-ci est détenu ou contrôlé, directement ou indirectement, et par qui; décrire la nature de ce contrôle et les mesures prises en vue d'éviter qu'il ne s'exerce de manière abusive.	16.3
Point 16.4	Décrire tout accord, connu de l'émetteur, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement du contrôle qui s'exerce sur lui.	16.4
SECTION 17	TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES	17
Point 17.1	<p>Le détail des transactions avec des parties liées [qui, à cette fin, sont celles prévues dans les normes adoptées conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾] conclues par l'émetteur durant la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement doit être divulgué conformément à la norme pertinente adoptée en vertu du règlement (CE) n° 1606/2002, si elle est applicable à l'émetteur.</p> <p>Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) la nature et le montant de toutes les transactions qui, considérées isolément ou dans leur ensemble, sont importantes pour l'émetteur. Lorsque les transactions avec des parties liées n'ont pas été conclues aux conditions du marché, expliquer pourquoi. Dans le cas de prêts en cours comprenant des garanties de tout type, indiquer le montant de l'encours; b) le montant ou le pourcentage pour lequel les transactions avec des parties liées entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur. 	17.1 à 17.7

SECTION 18	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR	18
Point 18.1	Informations financières historiques	18.1
Point 18.1.1	Fournir des informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi pour chacun de ces exercices.	18.1.1 et 18.3.1
Point 18.1.2	<p>Changement de date de référence comptable</p> <p>Si l'émetteur a modifié sa date de référence comptable durant la période pour laquelle des informations financières historiques sont exigées, les informations financières historiques auditées couvrent une période de 36 mois au moins, ou toute la période d'activité de l'émetteur si celle-ci est plus courte.</p>	N/A
Point 18.1.3	<p>Normes comptables</p> <p>Les informations financières doivent être établies conformément aux normes internationales d'information financière, telles qu'adoptées dans l'Union conformément au règlement (CE) n° 1606/2002.</p> <p>Si le règlement (CE) n° 1606/2002 n'est pas applicable, les informations financières doivent être établies en conformité avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) les normes comptables nationales d'un État membre pour les émetteurs de l'EEE, ainsi que le prévoit la directive 2013/34/UE; b) les normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes au règlement (CE) n° 1606/2002 pour les émetteurs des pays tiers. Si les normes comptables nationales du pays tiers ne sont pas équivalentes au règlement (CE) n° 1606/2002, les états financiers doivent être retraités conformément audit règlement. 	N/A
Point 18.1.4	<p>Changement de référentiel comptable</p> <p>Les dernières informations financières historiques auditées, contenant des informations comparatives pour l'exercice précédent, doivent être établies et présentées sous une forme correspondant au référentiel comptable qui sera adopté dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables à ces états financiers annuels.</p> <p>Les changements au sein du référentiel comptable applicable à un émetteur ne nécessitent pas que les états financiers auditis soient retraités aux seules fins du prospectus. Toutefois, si l'émetteur a l'intention d'adopter un nouveau référentiel comptable dans les prochains états financiers qu'il publiera, il doit présenter au moins un jeu complet d'états financiers (au sens de la norme IAS 1 Présentation des états financiers, telle qu'établie par le règlement (CE) n° 1606/2002), comprenant des informations comparatives, sous une forme correspondant au référentiel qui sera adopté dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables à ces états financiers annuels.</p>	N/A

Point 18.1.5	<p>Lorsqu'elles sont établies conformément à des normes comptables nationales, les informations financières auditées doivent inclure au minimum:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) le bilan; b) le compte de résultat; c) un état indiquant toutes les variations des capitaux propres ou les variations des capitaux propres autres que celles résultant de transactions sur le capital avec les propriétaires et de distribution aux propriétaires; d) le tableau des flux de trésorerie; e) les méthodes comptables et les notes explicatives. 	18.1.5
Point 18.1.6	<p>États financiers consolidés</p> <p>Si l'émetteur établit ses états financiers annuels aussi bien sur une base individuelle que sur une base consolidée, inclure au moins les états financiers annuels consolidés dans le document d'enregistrement.</p>	18.1
Point 18.1.7	<p>Date des dernières informations financières</p> <p>La date du bilan du dernier exercice pour lequel les informations financières ont été auditées ne doit pas remonter:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) à plus de dix-huit mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires auditées; b) à plus de 16 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires non auditées. 	18.1.7
Point 18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.2
Point 18.2.1	<p>Si l'émetteur a publié des informations financières trimestrielles ou semestrielles depuis la date de ses derniers états financiers auditées, celles-ci doivent être incluses dans le document d'enregistrement. Si ces informations financières trimestrielles ou semestrielles ont été auditées ou examinées, le rapport d'audit ou d'examen doit également être inclus. Si tel n'est pas le cas, le préciser.</p> <p>S'il a été établi plus de neuf mois après la date des derniers états financiers auditées, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non auditées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois de l'exercice.</p> <p>Les informations financières intermédiaires sont établies conformément aux exigences du règlement (CE) n° 1606/2002.</p> <p>Pour les émetteurs ne relevant pas du règlement (CE) n° 1606/2002, les informations financières intermédiaires doivent comporter des états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent, l'exigence d'informations bilanciels comparatives pouvant cependant être satisfaite par la présentation du bilan de clôture conformément au cadre d'information financière applicable.</p>	18.3.2
Point 18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.3.1

Point 18.3.1	<p>Les informations financières annuelles historiques doivent faire l'objet d'un audit indépendant. Le rapport d'audit doit être élaboré conformément à la directive 2014/56/UE du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾ et au règlement (UE) n° 537/2014 du Parlement européen et du Conseil ⁽⁴⁾.</p> <p>Lorsque la directive 2014/56/UE et le règlement (UE) n° 537/2014 ne s'appliquent pas: a) les informations financières annuelles historiques doivent être auditées ou faire l'objet d'une mention indiquant si, aux fins du document d'enregistrement, elles donnent une image fidèle, conformément aux normes d'audit applicables dans un État membre ou à une norme équivalente.</p> <p>b) Si les rapports d'audit sur les informations financières historiques ont été refusés par les contrôleurs légaux ou s'ils contiennent des réserves, des modifications d'avis, des limitations de responsabilité, ou des observations, ces réserves, modifications, limitations ou observations doivent être intégralement reproduites et assorties d'une explication.</p>	18.3.1
Point 18.3.2	Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été auditées par les contrôleurs légaux.	N/A
Point 18.3.3	Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers auditées de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été auditées.	N/A
Point 18.4	Informations financières pro forma	18.5
Point 18.4.1	<p>En cas de modification significative des valeurs brutes, décrire la manière dont la transaction aurait pu influencer sur l'actif, le passif et le résultat de l'émetteur, si elle avait eu lieu au début de la période couverte ou à la date indiquée.</p> <p>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma. Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe 20 et inclure toutes les données qui y sont visées.</p> <p>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</p>	N/A
Point 18.5	Politique en matière de dividendes	18.6
Point 18.5.1	Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes et toute restriction applicable à cet égard. Si l'émetteur n'a pas fixé de politique en la matière, inclure une déclaration appropriée indiquant l'absence de politique en la matière.	N/A
Point 18.5.2	Pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, donner le montant du dividende par action, éventuellement ajusté pour permettre les comparaisons, lorsque le nombre d'actions de l'émetteur a changé.	N/A
Point 18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.7

Point 18.6.1	Indiquer, pour une période couvrant au moins les douze derniers mois, toute procédure administrative, judiciaire ou d'arbitrage (y compris les procédures en cours ou menaces de procédure dont l'émetteur a connaissance) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur et/ou du groupe, ou fournir une déclaration négative appropriée.	18.6
Point 18.7	Changement significatif de la situation financière de l'émetteur	18.8
Point 18.7.1	Décrire tout changement significatif de la situation financière du groupe survenu depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers audités ou des informations financières intermédiaires ont été publiés, ou fournir une déclaration négative appropriée.	18.8
SECTION 19	INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES	19
Point 19.1	Capital social	19.1
	Fournir les informations des points 19.1.1 à 19.1.7 dans les informations financières historiques à la date du bilan le plus récent:	
Point 19.1.1	Indiquer le montant du capital émis et, pour chaque catégorie d'actions: a) le total du capital social autorisé de l'émetteur; b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées; c) la valeur nominale par action, ou le fait que les actions n'ont pas de valeur nominale; ainsi que d) un rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice. Si plus de 10 % du capital a été libéré au moyen d'actifs autres que des espèces durant la période couverte par les informations financières historiques, le préciser.	19.1.1 et 19.1.2
Point 19.1.2	Indiquer s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques.	19.1.3
Point 19.1.3	Indiquer le nombre, la valeur comptable et la valeur nominale des actions détenues par l'émetteur lui-même ou en son nom, ou par ses filiales.	19.1.4
Point 19.1.4	Indiquer le montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription.	19.1.5
Point 19.1.5	Fournir des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital.	19.1.6
Point 19.1.6	Fournir des informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options, y compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent.	19.1.7

Point 19.1.7	Fournir un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, en mettant en exergue tout changement survenu.	19.1.1
Point 19.2	Acte constitutif et statuts	19.2
Point 19.2.1	Le cas échéant, indiquer le registre et le numéro d'entrée dans le registre; décrire sommairement l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être trouvée dans la dernière version à jour de l'acte constitutif et des statuts.	19.2.1
Point 19.2.2	Lorsqu'il existe plusieurs catégories d'actions existantes, décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie.	19.2.2 et 19.2.4
Point 19.2.3	Décrire sommairement toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui aurait pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.	19.3
SECTION 20	CONTRATS IMPORTANTS	20
Point 20.1	Résumer, pour les deux années précédant immédiatement la publication du document d'enregistrement, chaque contrat important (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des activités) auquel l'émetteur ou tout autre membre du groupe est partie. Résumer tout autre contrat (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des activités) souscrit par un membre quelconque du groupe et contenant des dispositions conférant à un membre quelconque du groupe une obligation ou un droit important pour l'ensemble du groupe, à la date du document d'enregistrement.	20.1 à 20.4
SECTION 21	DOCUMENTS DISPONIBLES	21
Point 21.1	Fournir une déclaration indiquant que, pendant la durée de validité du document d'enregistrement, les documents suivants peuvent, le cas échéant, être consultés: a) la dernière version à jour de l'acte constitutif et des statuts de l'émetteur; b) tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de l'émetteur, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement. Indiquer sur quel site web les documents peuvent être consultés.	21